

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Уральский государственный медицинский университет
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)

Кафедра фармации

**Анализ органических лекарственных
препаратов по функциональным группам**

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург

2016

УДК 615.074(075.8)

А 64

Учебно-методическое пособие. – Екатеринбург: УГМУ, 2016.-55 с.

ISBN

Учебно-методическое пособие предназначено для подготовки к практическим занятиям по фармацевтической химии студентов, интернов(ординаторов) фармацевтического факультета.

Составители: проф. Петров А.Ю., доц. Зырянов В.А., ст.преп. Кинев М.Ю., Лобанова К.О., Рямова А.Г.

Ответственный редактор проф. Петров А.Ю.

Рецензенты

ISBN

УГМУ, 2016

Оглавление

Введение	7
ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ	9
1. Функциональные группы, содержащие кислород	9
1.1 Идентификация спиртового гидроксила	9
1.1.1 Реакция образования эфиров	9
1.1.2 Реакции окисления	10
1.1.3 Реакции образования комплексных соединений	11
1.1.4 Количественное определение	11
1.2 Идентификация фенольного гидроксила	12
1.2.1 Реакция с хлоридом железа (III)	12
1.2.2 Индофенольная проба	13
1.2.3 Реакция фенолов с нитрозосоединениями	13
1.2.4 Реакция конденсации с альдегидами	13
1.2.5 Реакция с солями диазония	14
1.2.6 Реакции электрофильного замещения с бромной водой и азотной кислотой	14
1.2.7 Количественное определение	15
1.3 Идентификация альдегидной группы	16
1.3.1 Окислительно-восстановительные реакции	17
1.3.1.1 Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра (реакция серебряного зеркала)	17
1.3.1.2 Реакция с реактивом Фелинга	17
1.3.1.3 Реакция с реактивом Несслера	17
1.3.2 Реакции конденсации	18
1.3.2.1 Конденсация с фенолами	18
1.3.2.2 Конденсация с первичными ароматическими аминами	18
1.3.3 Количественное определение	19
1.4 Идентификация кето-группы	19
1.4.1 Образование оксимов и гидразонов	19
1.4.2 Количественное определение	20
1.5 Идентификация α -кетольной группы	20
1.5.1 Реакция окисления с комплексными солями тяжелых металлов	21
1.5.2 Количественное определение	21
1.6 Идентификация карбоксильной группы	22
1.6.1 Образование сложных эфиров со спиртами	22
1.6.2 Образование комплексных солей с ионами тяжелых металлов	22
1.6.3 Реакция декарбоксилирования	22
1.6.4 Количественное определение	22

1.7 Идентификация сложноэфирной группы	23
1.7.1 Щелочной или кислотный гидролиз	23
1.7.2 Гидроксамовая проба	23
1.7.3 Количественное определение	24
1.8 Идентификация лактонов	24
1.8.1 Гидроксамовая проба	24
1.8.2 Количественное определение:	25
1.9 Производные нитрофурана	25
1.9.1 Реакции с разбавленными щелочами	25
1.9.2 Количественное определение	25
1.10 Идентификация простой эфирной группы	26
2 Функциональные группы, содержащие атом азота	26
2.1. Первичная ароматическая аминогруппа	26
2.1.1 Реакция образования азокрасителя	26
2.1.2 Реакции окисления	27
2.1.3 Реакция конденсации с альдегидами	27
2.1.4 Количественное определение	28
2.2 Первичная алифатическая аминогруппа	28
2.2.1 Реакция с нингидрином	28
2.2.2 Количественное определение	29
2.3 Вторичная аминогруппа	30
2.3.1. Реакция нитрозирования	30
2.3.2 Количественное определение	30
2.4. Третичная аминогруппа	31
2.4.1. Реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами	31
2.4.2 Количественное определение:	31
2.5 Карбамидная группа	32
2.5.1 Щелочной гидролиз	32
2.5.2 Образование комплексных солей с металлами	32
2.5.3 Количественное определение	33
2.6 Азометиновая группа	33
2.6.1 Гидролиз	33
2.6.2 Количественное определение	34
2.7 Гидразидная группа	34
2.8 Ароматическая нитрогруппа	34
2.8.1 Восстановление до аминогруппы	34
2.8.2 Количественное определение	35

2.9 Нитрозогруппа	35
2.10 Производные пурина	36
2.10.1 Окислительно-восстановительные свойства	36
2.11 Производные пиридина	36
2.11.1 Солеобразование	36
2.11.2 Реакция с динитрохлорбензолом	37
3. Функциональные группы, содержащие атом серы	37
3.1 Сульфгидрильная группа (тиольная группа)	37
3.1.1 Реакции продукт	37
3.1.2 Количественное определение	37
3.2 Сульфимидная группа.	38
3.2.1 Образование солей с тяжелыми металлами.	38
3.2.2 Реакция минерализации	38
3.2.3 Количественное определение	39
3.3 Сера, включенная в гетероцикл.	39
3.3.1 Обнаружение продуктов окисления	40
3.3.2 Количественно определение	40
3.4 Сульфогруппа	40
4. Идентификация ковалентно связанного галогена	40
4.1 Обнаружение ковалентно связанного йода.	40
4.2 Восстановительная минерализация цинковой пылью в щелочной среде.	41
4.3 Количественное определение	41
5. Идентификация соединений содержащих кратную связь	41
5.1 Двойная связь.	41
5.2 Тройная связь.....	42
6. Идентификация анионов органических кислот	42
6.1 Ацетат-ион.....	42
6.1.1 Образование сложных эфиров.....	42
6.2 Тартрат-ион (производные винной кислоты)	43
6.3 Цитрат-ион	43
6.3.1 Взаимодействие с хлоридом кальция.....	43
6.4 Бензоат- ион.....	44
6.4.1 Реакция с хлоридом железа (III)	44
6.4.2 Реакция с сульфатом меди (II).....	44
6.5 Салицилат-ион	44
6.5.1 Реакция с хлоридом железа.....	44
6.5.2 Реакция с концентрированной серной кислотой и спиртом.....	45

ПРИЛОЖЕНИЕ	46
Индикаторы	46
Реактивы	47
Тестовые задание	49
Список использованной литературы	53

Введение

Анализ органических лекарственных препаратов по функциональным группам

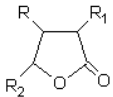
Органические лекарственные вещества идентифицируются, как правило, по функциональным группам и структурным фрагментам молекул.

Функциональные группы - это группы атомов, которые отличаются специфической реакционной способностью и легко взаимодействуют с различными реактивами с заметным (специфическим) аналитическим эффектом (цвет, запах, осадок, выделение газа и т.д.). Структурный фрагмент - это часть молекулы лекарственного вещества, которая взаимодействует с реактивом с аналитическим эффектом.

В настоящем пособии рассмотрены основные, наиболее часто встречающиеся в практическом анализе функциональные группы, рассмотрены реакции их определения и методы количественного определения содержащих их соединений.

Существует несколько типов функциональных групп:

1. Содержащие кислород:

- гидроксильная группа: —OH
- альдегидная группа: $\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$
- кетонная группа: $\text{R}^1\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}$
- α -кетольная группа: $\text{R—CO—CH}_2\text{—OH}$
- карбоксильная группа: $\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OH} \end{smallmatrix}$
- сложноэфирная группа: $\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{OR} \end{smallmatrix}$
- Лактонная группа: 
- простая эфирная группа: R—O—R_1

2. Содержащие азот:

- первичная ароматическая и алифатическая аминогруппы: R—NH_2
- вторичная аминогруппа: R—NH—R_1
- третичная аминогруппа: $\text{R—N}\begin{smallmatrix} \text{R}'' \\ \diagup \\ \text{R}' \end{smallmatrix}$
- карбимидная группа: $\text{—C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH—R} \end{smallmatrix}$

- азометиновая группа: —N=CH—
- гидразидная группа: $\text{—C}\begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{NH—NH}_2 \end{array}$
- нитрогруппа: R—NO_2
- нитрозогруппа: R—NO

3. Содержание серу:

- сульфгидрильная группа: R—SH
- сульфимидная группа: $\text{R}_1\text{—SO}_2\text{—NH—R}_2$
- сульфогруппа: $\text{—SO}_3\text{H}$

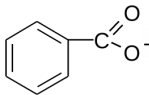
4. Содержание галогены:

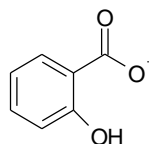
- ковалентно связанный галоген: R—Gal

5. Структурные фрагменты:

- двойная связь: >C=C<
- тройная связь: $\text{R—C}\equiv\text{C—R}_1$

6. Анионы органических кислот:

- ацетат-ион: $\text{CH}_3\text{—C}\begin{array}{l} \text{=O} \\ \text{O}^- \end{array}$
- тартрат-ион: $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ ^-\text{OOC—C—C—COO}^- \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$
- цитрат-ион: $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ ^-\text{OOC—CH}_2\text{—C—CH}_2\text{—COO}^- \\ | \\ \text{COO}^- \end{array}$
- бензоат-ион: 
- салицилат-ион:



Образующийся этилацетат имеет своеобразный фруктовый запах. Высокомолекулярные соединения можно определить по характерной температуре плавления.

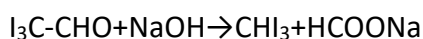
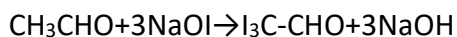
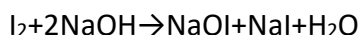
Методика: В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 0,1 г высушенного ацетата натрия, затем осторожно по каплям прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Смесь нагревают на пламени горелки (лучше нагревать пробирку на парафиновой или глицериновой бане) до выделения пузырьков. Появление специфического запаха уксусно-этилового эфира указывает на наличие этилового спирта в исследуемом растворе.

Предел обнаружения: 15 мкг этилового спирта в 1 мл раствора.

Запах уксусно-этилового эфира более отчетливо ощущается, если содержимое пробирки вылить в 20—25-кратный объем воды.

1.1.2 Реакции окисления

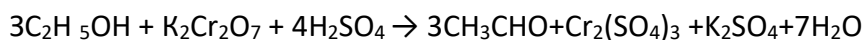
- Спирты можно окислить до альдегидов при взаимодействии их с окислителями.
- Идентифицировать спирт можно также по реакции образования йодоформа (желтый осадок с характерным запахом)



Методика: В пробирку вносят 1 мл исследуемого раствора и 2 мл 5 %-го раствора гидроксида натрия или карбоната натрия. К этой смеси по каплям прибавляют 1 %-й раствор иода в 2 %-м растворе иодида калия до слабо-желтой окраски. Затем смесь несколько минут нагревают на водяной бане (50 °C). При наличии этилового спирта ощущается запах йодоформа. При относительно больших количествах этилового спирта в пробе постепенно образуются кристаллы йодоформа, имеющие форму шестиугольников и звездочек.

Эта реакция не специфична на этиловый спирт. Ее дают ацетон, молочная кислота и др.

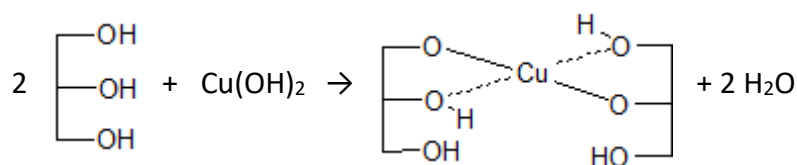
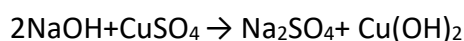
- С раствором дихромата калия, в присутствии серной кислоты происходит образование солей хрома (III), имеющих зеленое окрашивание



Методика: К 1 мл исследуемого раствора прибавляют 10 % раствор серной кислоты до получения кислой среды (по лакмусу), К этой смеси по каплям прибавляют 10%-й раствор дихромата калия до тех пор, пока жидкость не станет оранжево-красной. Смесь оставляют на несколько минут при комнатной температуре. При наличии этилового спирта в исследуемом растворе появляется запах ацетальдегида. При проведении этой реакции может образовываться и некоторое количество уксусной кислоты. Побочная реакция образования уксусной кислоты понижает чувствительность реакции обнаружения ацетальдегида.

1.1.3 Реакции образования комплексных соединений

Многоатомные спирты образуют с сульфатом меди в щелочной среде комплексные соединения синего цвета:



Методика: В пробирку вносят 20-25 капль сульфата меди, приливают к нему 1 мл раствора гидроксида натрия, образуется голубой осадок гидроксида меди. Затем по каплям добавляют глицерин, образуется комплексное соединение интенсивно-синего цвета.

1.1.4 Количественное определение

• По плотности (ГФ XIII, том 1, стр. 579)

Количественное определение спиртосодержащих водных растворов производят с помощью ареометра. Точность до 0,01. Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20°C осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не должен касаться стенок и дна цилиндра. Отсчет производят через 3-4 мин после погружения по делению по шкале ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости.

• Метод дистилляции (ГФ XIII, том 1, стр. 598)

В круглодонную колбу вместимостью 200-250 мл отмеривают точное количество жидкости. При содержании спирта в жидкости до 20% для определения берут 75 мл жидкости, если жидкость содержит 20-50 % - 50 мл, от 50% и выше – 25 мл. Жидкость перед перегонкой разбавляют водой до 75 мл.

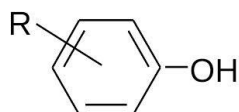
В колбу помещают пемзу или кусочки прокаленного фарфора для равномерного кипения. Приемник (мерную колбу на 50 мл) помещают в сосуд с холодной водой, собирают около 48 мл отгона, доводят температуру до 20°C и добавляют воды до метки и перемешивают. Плотность отгона определяют пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят соответствующее содержание спирта в процентах по объему.

• Рефрактометрия

Данный метод используют для определения концентрации вещества в растворе. Содержание вещества находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации. Определение проводят при температуре $20 \pm 0,3^\circ \text{C}$ и длине волны 589,3 нм.

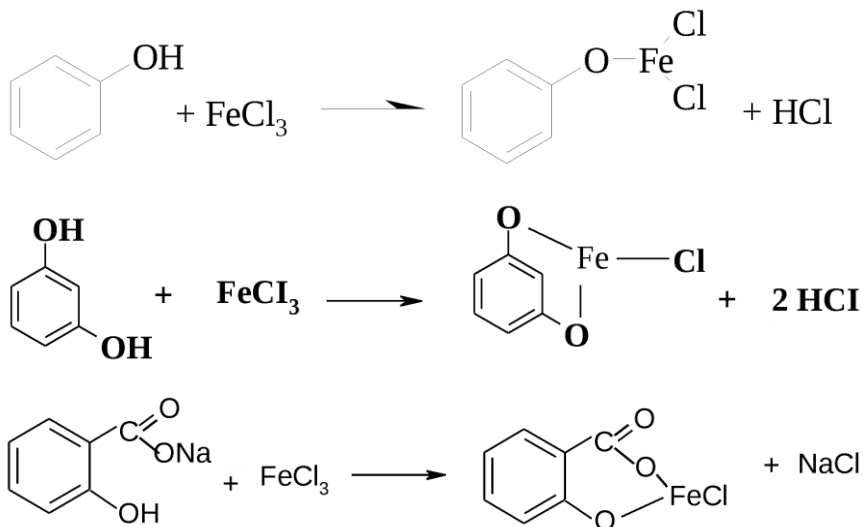
1.2 Идентификация фенольного гидроксила

По химическим свойствам фенольный гидроксил, как правило, более кислый, нежели спиртовый, кроме того гидроксильная группа способствует повышению электронной плотности ароматического цикла и способствует протеканию реакций электрофильного замещения водорода.



1.2.1 Реакция с хлоридом железа (III)

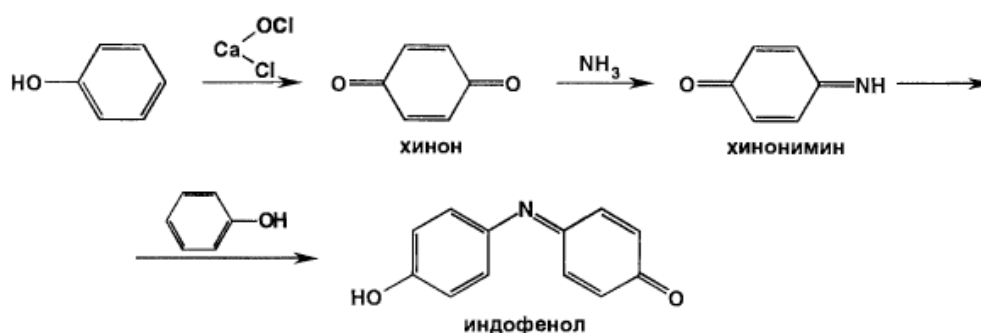
Фенолы в нейтральной среде в водных или спиртовых растворах образуют соли с железом (III), окрашенные в сине-фиолетовый цвет (одноатомные), синий (двухатомные: резорцин), зеленый (пирокатехин) и красный (флороглюцин) цвет.



Методика: 1—2 капли исследуемого раствора помещают на фарфоровую пластинку или в фарфоровую чашку и прибавляют 1—2 капли свежеприготовленного 5 %-го раствора хлорида железа (III). При наличии фенола появляется фиолетовая или сине-фиолетовая окраска, исчезающая от прибавления воды, спирта и кислот.

1.2.2 Индофенольная проба

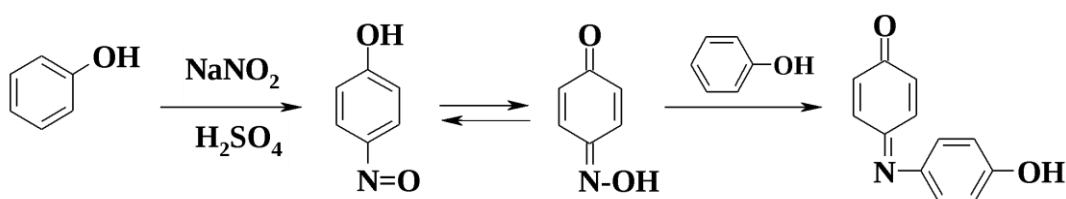
При взаимодействии фенолов с хлорамином и аммиаком образуется индофенол, окрашенный в различные цвета (сине-зеленый - фенол, буровато-желтый - резорцин, красно-бурый - ПАС-натрия и др.).



Методика: 0,05 г исследуемого препарата (фенол, резорцин, ПАС-натрия) растворяют в 0,5 мл раствора хлорамина, прибавляют раствор аммиака (0,5 мл). Смесь нагревают на кипящей водяной бане. Наблюдается окрашивание.

1.2.3 Реакция фенолов с нитрозосоединениями

Нитрозореакция Либермана. Окрашенный продукт (красный, зелёный, красно-коричневый) образуют фенолы, у которых в орто- или пара-положениях нет заместителей.

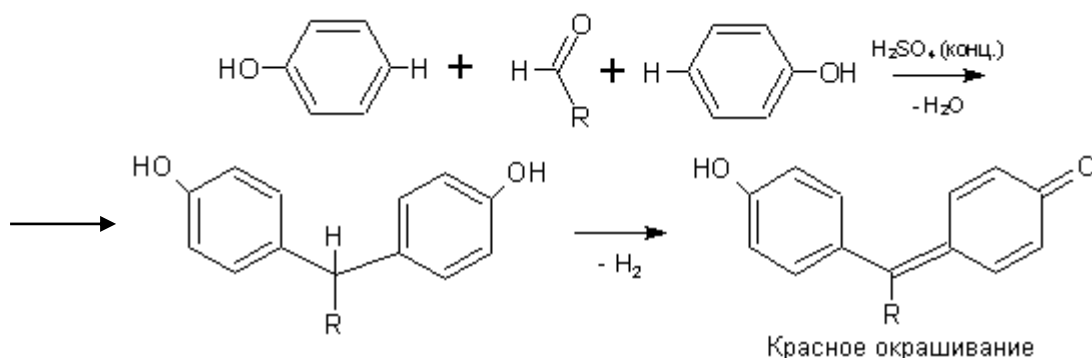


Методика: крупинку испытуемого вещества помещают в фарфоровую чашку, смачивают 2-3 каплями 1% раствора нитрита натрия, добавляют несколько капель кислоты серной концентрированной. Наблюдается окрашивание, изменяющееся при добавлении раствора гидроксида натрия.

1.2.4 Реакция конденсации с альдегидами

Фенолы в присутствии серной кислоты концентрированной конденсируются с альдегидами с образованием бесцветного вещества. Затем серная концентрированная кисло-

та окисляет продукт конденсации с образованием соединения хиноидной структуры. Появляется красное окрашивание.

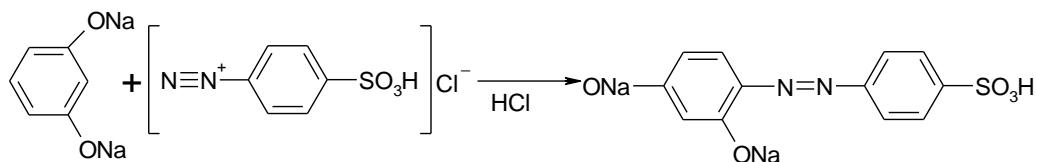


Некоторые гетероциклические препараты, содержащие фенольный гидроксил, дают в результате окисления красно-фиолетовое или сине-фиолетовое окрашивание.

Методика: Несколько крупинок препарата (фенол, резорцин, салициловая кислота, фенилсалицилат, хинозол и др.) помещают в фарфоровую чашку и смачивают 2-3 каплями реактива Марки (или раствора другого альдегида в кислоте серной конц.). При стоянии наблюдается красное окрашивание.

1.2.5 Реакция с солями диазония

Фенолы в щелочной и аммиачной среде взаимодействуют с солями диазония с образованием азокрасителя, появляется, как правило, красное окрашивание или осадок.



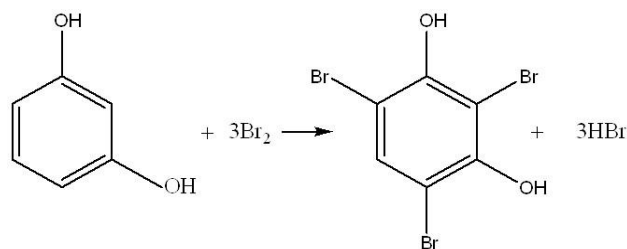
Методика: а) Приготовление диазореактива. 0,1 г сульфаниловой кислоты растворяют в 10 мл воды. Раствор подкисляют хлористоводородной кислотой и нагревают в течение 3 мин. К охлажденному раствору добавляют 2 мл 0,1 моль/л раствора нитрита натрия.

б) К 0,05 г препарата (резорцин, фенол, натрия салицилат, ПАС-натрия, хинозол), растворенного в 5 мл воды, добавляют 2 мл раствора аммиака и 1 мл диазореактива. Появляется красное окрашивание.

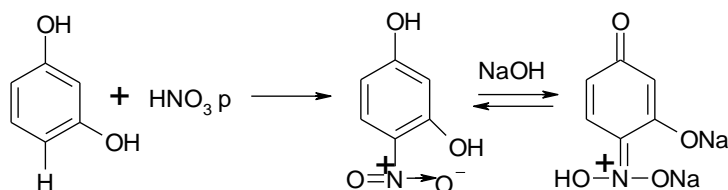
1.2.6 Реакции электрофильного замещения с бромной водой и азотной кислотой

Наличие в молекуле фенольного гидроксила придает способность атомам водорода бензольного ядра очень легко замещаться в пара- и орто- положении по механизму электрофильного замещения.

При действии бромной водой из раствора фенола выделяется белый осадок трибромфенола:



Нитропроизводные, образующиеся при реакции с азотной кислотой, окрашены в желтый цвет:



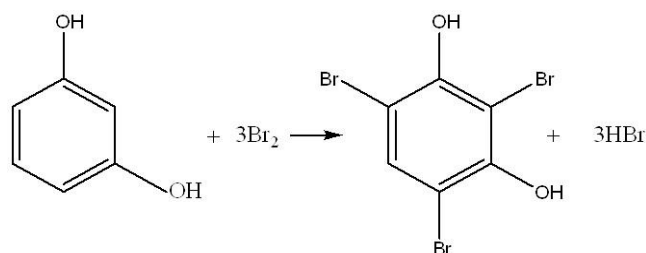
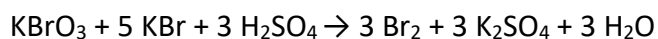
Методика: К 1 мл раствора препарата (фенол, резорцин, хинозол, тимол), прибавляют по каплям бромную воду. Образуется белый осадок.

При добавлении к раствору фенола 1-2 мл разведенной азотной кислоты постепенно появляется жёлтое окрашивание

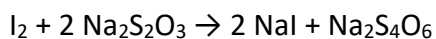
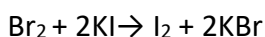
1.2.7 Количественное определение

• Бромид-броматометрическое определение

Применяют для количественного определения фенолов и их производных. Бромид-броматометрическое определение выполняют обратным титрованием 0,1 М раствором бромата калия в присутствии бромида калия:

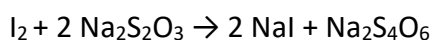
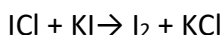
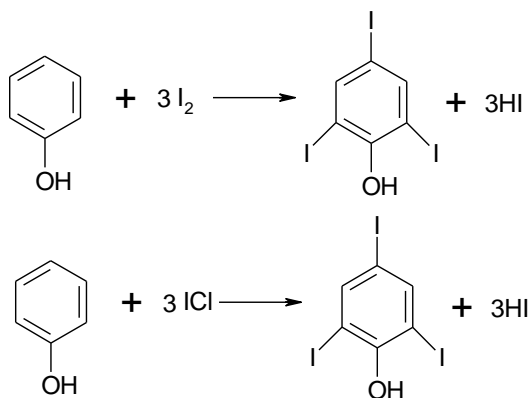


Взаимодействие титрованного раствора бромата калия с калия бромидом в кислой среде приводит к образованию эквивалентного количества брома. При количественном определении фенола и резорцина избыток брома устанавливают йодометрически:



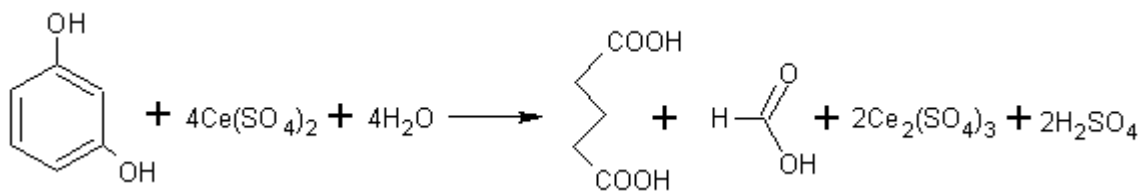
• Йодометрическое и йодхлорометрическое определение

Обратное титрование. Избыток титрованного раствора йода титруют раствором тиосульфата натрия.



• Цериметрический метод

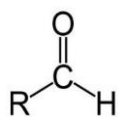
Основан на окислении фенола избытком 0,1 М раствора сульфата церия (IV) в кислой среде при нагревании до 70-80°C, а резорцина при комнатной температуре. При окислении резорцина происходит образование глutarовой и муравьиной кислот:



• Фотоколориметрический метод. Основан на образовании окрашенного соединения при взаимодействии фенола с 4-аминоантипирином. Полученное вещество поглощает монохроматический свет в видимой области спектра, что дает возможность измерить его оптическую плотность (D). На основании закона светопоглощения и калибровочного графика определяют количественное содержание.

• УФ-спектрофотометрия. Количественное определение основано на поглощении лекарственным веществом или его окрашенным продуктом монохроматического света в УФ-области спектра.

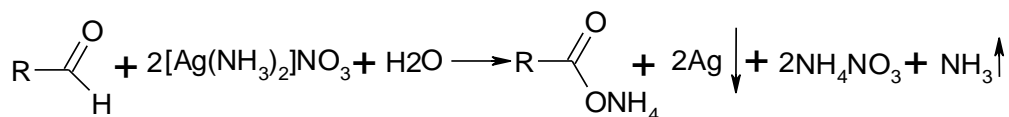
1.3 Идентификация альдегидной группы



1.3.1 Окислительно-восстановительные реакции

Альдегиды легко окисляются в щелочной среде до кислот и их солей. Если в качестве окислителя используют комплексные соли тяжелых металлов, то в результате реакции выпадает осадок металла или оксида металла.

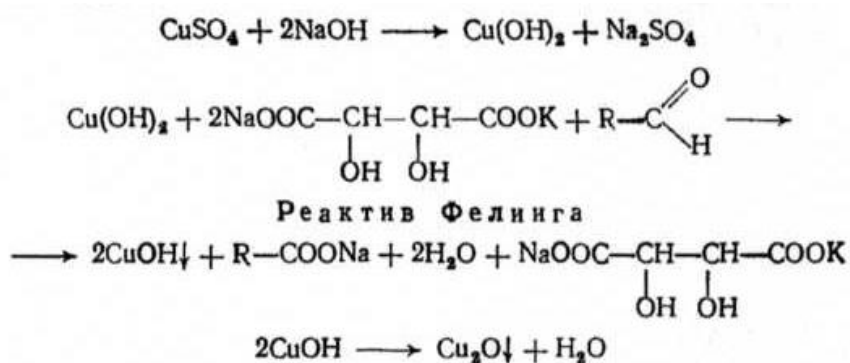
1.3.1.1 Реакция с аммиачным раствором нитрата серебра (реакция серебряного зеркала)



Аналогичную реакцию дает альфа-кетольная группа.

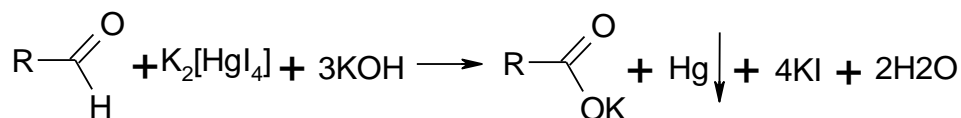
Методика: К 2 мл раствора нитрата серебра прибавляют 10-12 капель раствора аммиака и 2-3 капли препарата (формальдегид, хлоралгидрат, гексаметиленetetрамин), нагревают на водяной бане с температурой 50-60 градусов. Образуется металлическое серебро [1].

1.3.1.2 Реакция с реактивом Фелинга



Методика: К 1 мл раствора препарата (формальдегид, хлоралгидрат, гексаметиленetetрамин, глюкоза), содержащего 0,01-0,02 г вещества, прибавляют 2 мл реактива Фелинга, (смесь сернокислого раствора сульфата меди и щелочного раствора натрия-калия тартрата) нагревают до кипения. Выделяется кирпично-красный осадок оксида меди (I)

1.3.1.3 Реакция с реактивом Несслера

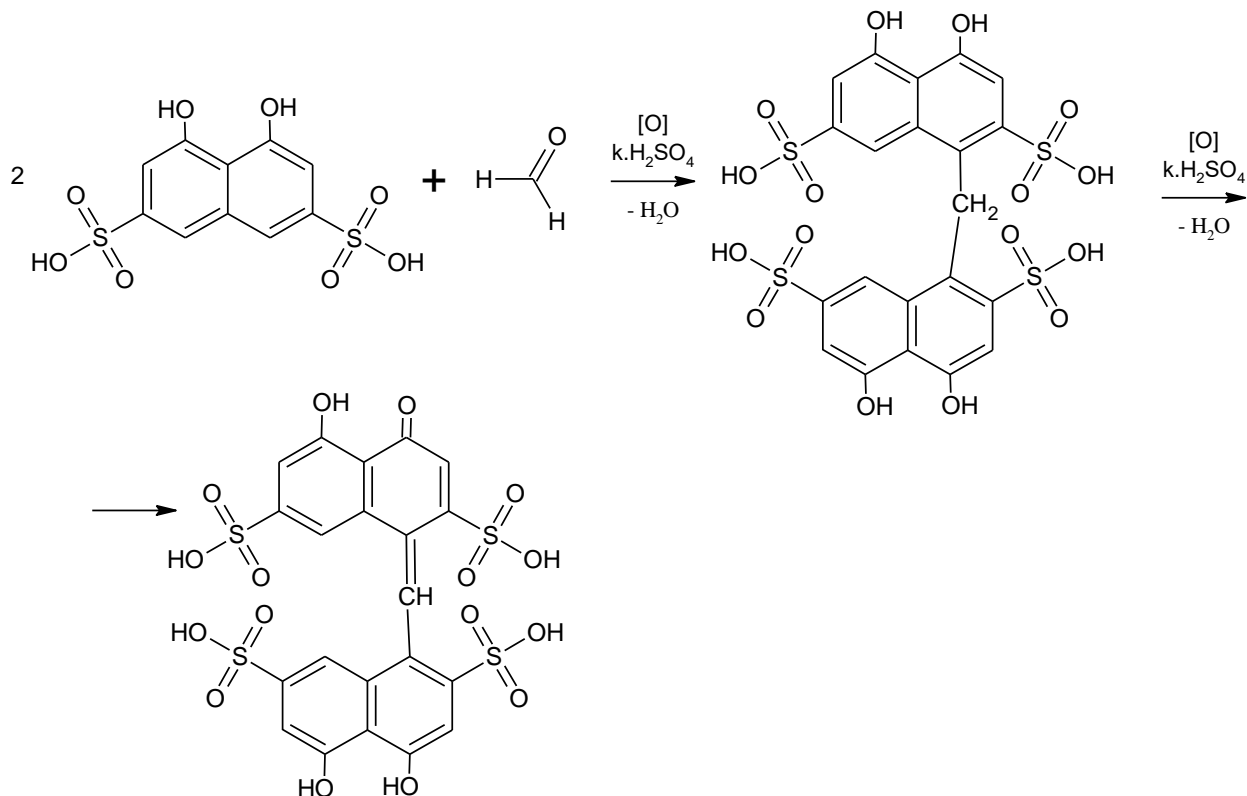


Методика: К 2-3 каплям раствора альдегида (формальдегида, 3% раствора гексаметиленetetрамина, 10% раствора глюкозы) прибавляют 2-3 капли реактива Несслера и нагревают. Выделяется серовато-черный осадок металлической ртути

1.3.2 Реакции конденсации

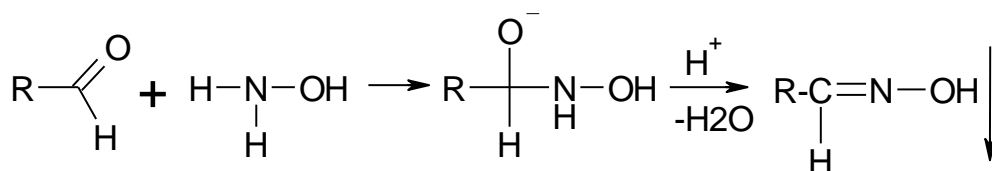
1.3.2.1 Конденсация с фенолами

Альдегиды в среде серной концентрированной кислоты конденсируются с фенолами, образуются окрашенные хиноны (арилметановые или ауриновые красители). С хромотроповой кислотой образуется фиолетовое окрашивание.



1.3.2.2 Конденсация с первичными ароматическими аминами

Кроме фенолов с альдегидами конденсируются первичные ароматические амины, гидразины. При этом образуются шиффовы основания, гидразоны, – в виде осадка или окрашенного продукта. В реакции с гидроксиламином образуются оксимы. Общим для всех полученных производных является наличие так называемой азометиновой группы (–N = CH–). Тип реакции нуклеофильное замещение:



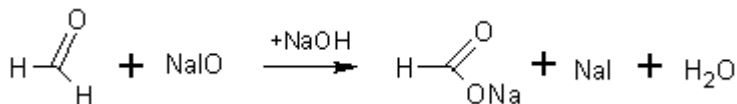
Полученные гидразоны, оксимы имеют четкую температуру плавления, которая может служить характеристикой вещества.

Методика: К раствору (1 мл) альдегида прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina гидрохлорида. Постепенно выпадает осадок оксима.

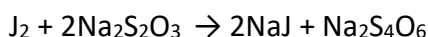
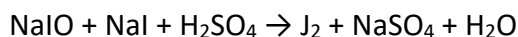
1.3.3 Количественное определение

- Йодометрический метод

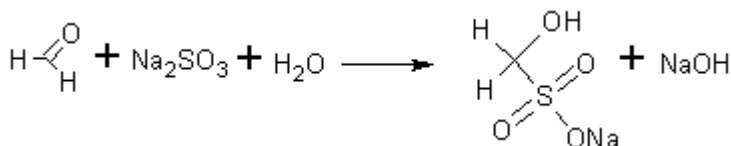
Метод, основанный на окислении альдегидов йодом в щелочной среде до кислоты. Вначале йод взаимодействует с гидроксидом натрия с образованием гипоиодита, который окисляет альдегид.



После добавления в раствор избытка серной кислоты непрореагировавший гипоиодит превращается в йод, который оттитровывают раствором натрия тиосульфата.



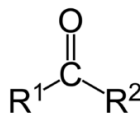
- Для количественного определения формальдегида также известен сульфитный метод, основанный на взаимодействии формальдегида и раствора натрия сульфита.



Выделившийся натрия гидроксид оттитровывают 1,0 М раствором хлороводородной кислоты.

- Рефрактометрия
- Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)
- Фотоколориметрия и спектрофотометрия. Окрашенные растворы получают конденсацией альдегидов с фенолами.

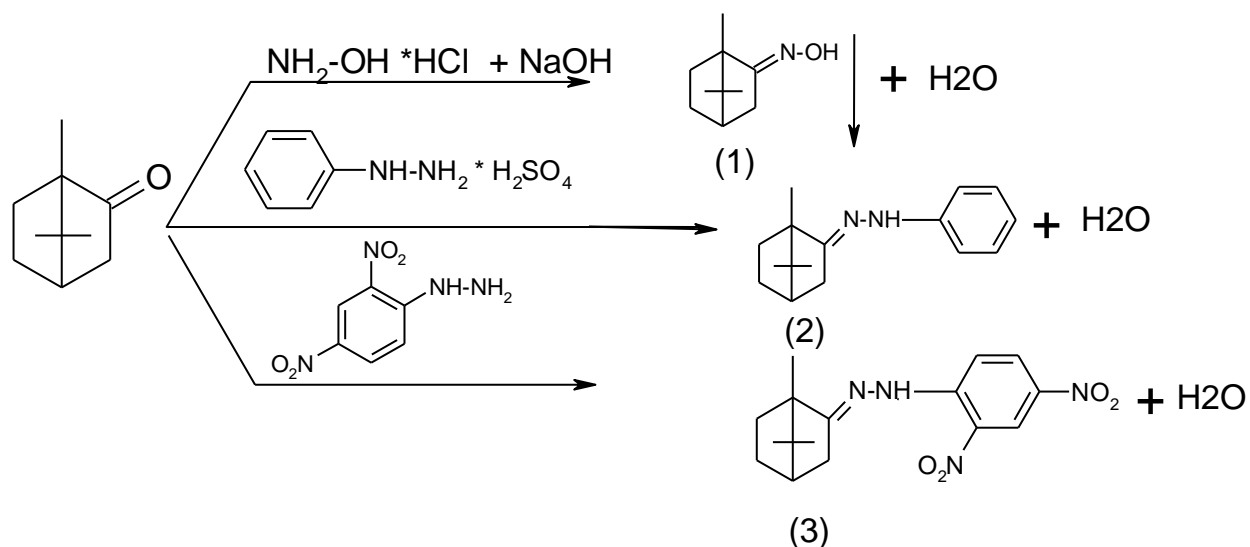
1.4 Идентификация кето-группы



1.4.1 Образование оксимов и гидразонов

Кетоны менее реакционноспособны по сравнению с альдегидами, так как у них отсутствует подвижный атом водорода. Следовательно, окисление проводят в жестких условиях.

Кетоны легко реагируют с гидроксиламина гидрохлоридом и гидразинами. Образуются оксимы и гидразоны. Для полученных соединений определяют температуру плавления, по которой можно идентифицировать исходный кетон.



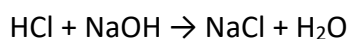
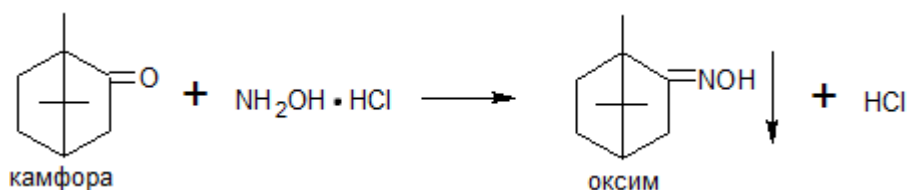
1 – оксим камфоры, 2- фенилгидразон камфоры, 3- динитрофенилгидразон камфоры

Методика: 0,1 г препарата (камфора, бромкамфора, тестостерон) растворяют в 3 мл спирта 95%, прибавляют 1 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина (см. Реактивы 2) или щелочного раствора гидроксиламина. Наблюдается появление осадка или окрашенного раствора.

1.4.2 Количественное определение

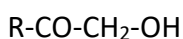
- Оксимный метод**

Основан на косвенной нейтрализации хлороводородной кислоты, выделившейся при взаимодействии кетонов с гидроксиламина гидрохлоридом.



- Фотоколориметрия и спектрофотометрия.** Для получения окрашенных растворов кетоны проводят реакцию с 2,4 – динитрофенилгидразином.

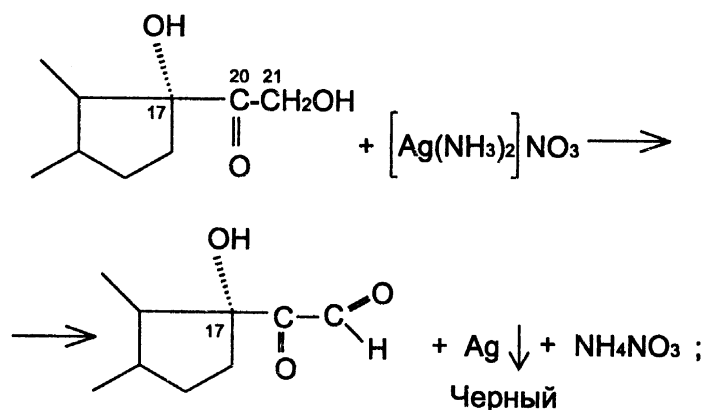
1.5 Идентификация α -кетольной группы



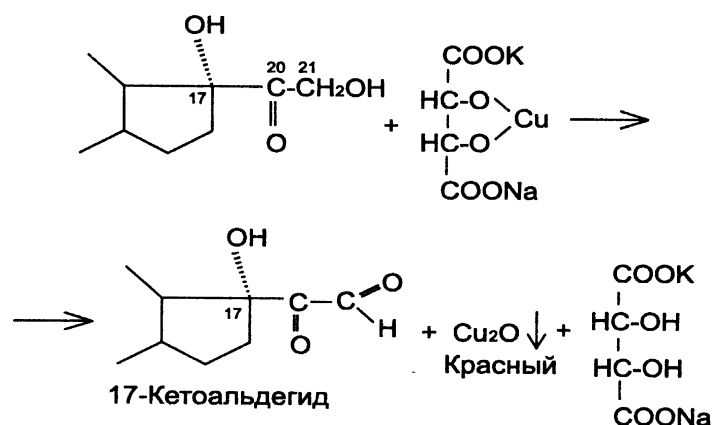
α -Кетольная группа присутствует в кортикостероидах, она имеет ярко выраженные восстановительные свойства, взаимодействует даже со слабыми окислителями.

1.5.1 Реакция окисления с комплексными солями тяжелых металлов

В щелочной среде α -кетольная группа окисляется с образованием кетоальдегида или карбоксильной группы (реакция серебряного зеркала)



Аналогично реакция проходит с реактивом Фелинга



Методика: К 1 мл 1% спиртового раствора препарата (преднизолон, ДОКСА, кортизон, гидрокортизон) прибавляют 2 мл аммиачного раствора серебра нитрата (либо 2 мл смеси частей реактива Фелинга(2)), нагревают на кипящей водяной бане в течение 4-5 минут. Образуется металлическое серебро или закись меди (в реакции с реактивом Фелинга).

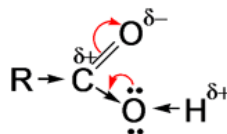
1.5.2 Количественное определение

- Фотокolorиметрия.

Фотокolorиметрия основана на проведении реакций окисления с получением окрашенных продуктов или реакции образования ауринового красителя (ФЭК).

- Спектрофотометрия (СПФ)

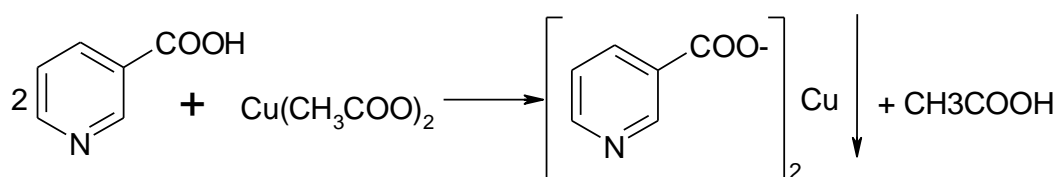
1.6 Идентификация карбоксильной группы



1.6.1 Образование сложных эфиров со спиртами (см. 1.1.1)

1.6.2 Образование комплексных солей с ионами тяжелых металлов

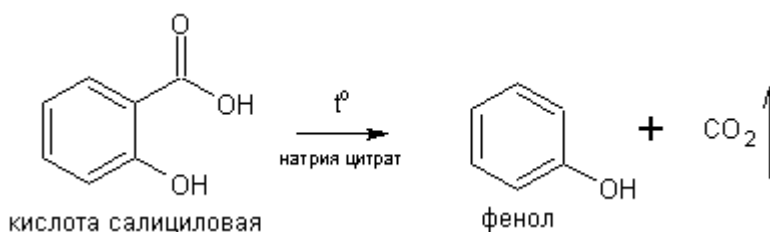
Соли тяжелых металлов имеют следующие цвета: серебряные соли – белый цвет, ртутные – серый цвет, соли железа (III) – розовато-желтый цвет, соли меди (II) – голубой или синий цвет, кобальтовые – сиреневый или розовый.



Методика: К 5 мл теплого раствора никотиновой кислоты (1:100) приливают 1 мл раствора ацетата меди или сульфата меди, выпадает осадок синего цвета.

1.6.3 Реакция декарбоксилирования

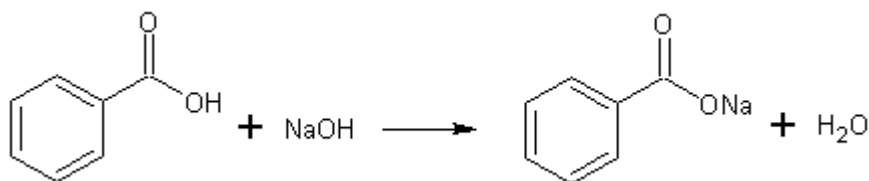
При нагревании салициловой или никотиновой кислот с натрия карбонатом (натрия цитратом) происходит выделение углекислого газа, второй продукт данной реакции (фенол) определяют по запаху.



1.6.4 Количественное определение

- Алкалиметрический метод

Данный метод титрования основан на свойстве кислот взаимодействовать с щелочами, образуя соли. Индикатор – фенолфталеин. В качестве растворителя используют спирт, так как ароматические кислоты мало растворимы в воде.

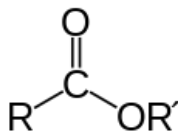


- Фотоколориметрия

Для получения окрашенных растворов используют реакции образования окрашенных солей с ионами железа (III) и меди (II).

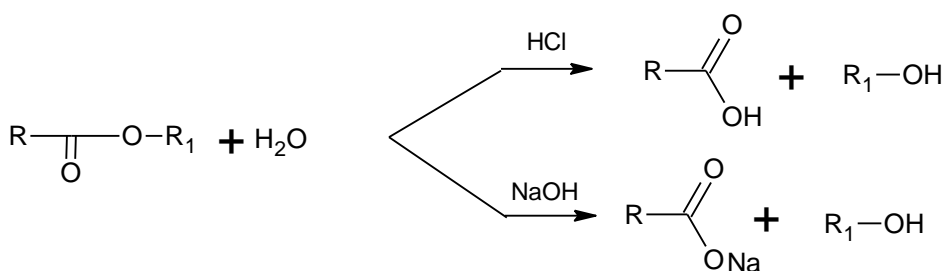
- Спектрофотометрия

1.7 Идентификация сложноэфирной группы



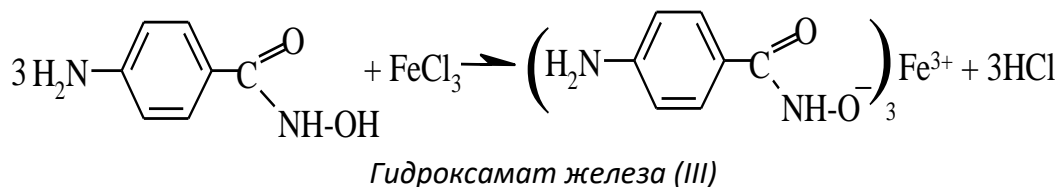
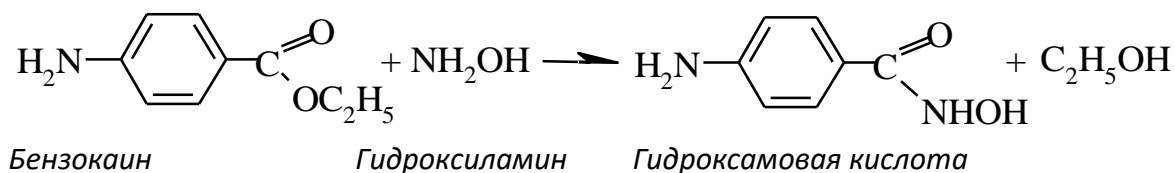
1.7.1 Щелочной или кислотный гидролиз

В результате гидролиза образуются спирты и кислоты (соли).



1.7.2 Гидроксамовая проба

Реакция основана на щелочном гидролизе сложного эфира. В присутствии гидроксилана гидрохлорида в щелочной среде образуются гидроксамовые кислоты, которые с солями Fe (III) дают гидроксаматы железа красного цвета. Гидроксаматы меди – осадки зеленого цвета.

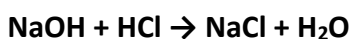
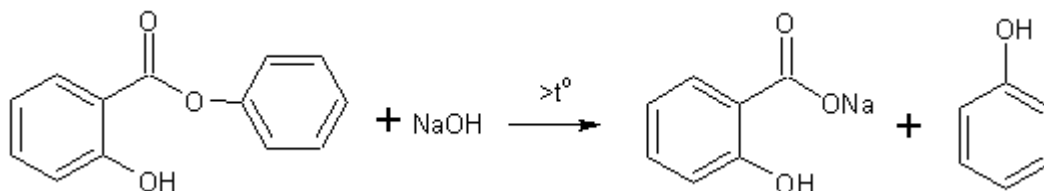


Методика: 0,02 г препарата (кислота ацетилсалициловая, новокаин, фенилсалицилат, анестезин и др.) растворяют в 3 мл спирта 95%, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилана, встряхивают, ставят на водяную баню на 5 минут. Затем добавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,5 м 10 % раствора хлорида железа (III) в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной. Появляется красное или красно-фиолетовое окрашивание

1.7.3 Количественное определение

- Алкалиметрический метод

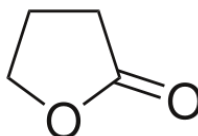
В основе данного метода лежит реакция щелочного гидролиза, в результате образуются соответствующие кислоты и спирты. Реакцию проводят с избытком титрованного раствора натрия гидроксида, который затем оттитровывают хлороводородной кислотой.



- Фотоколориметрия и спектрофотометрия, основанные на гидроксамовой реакции

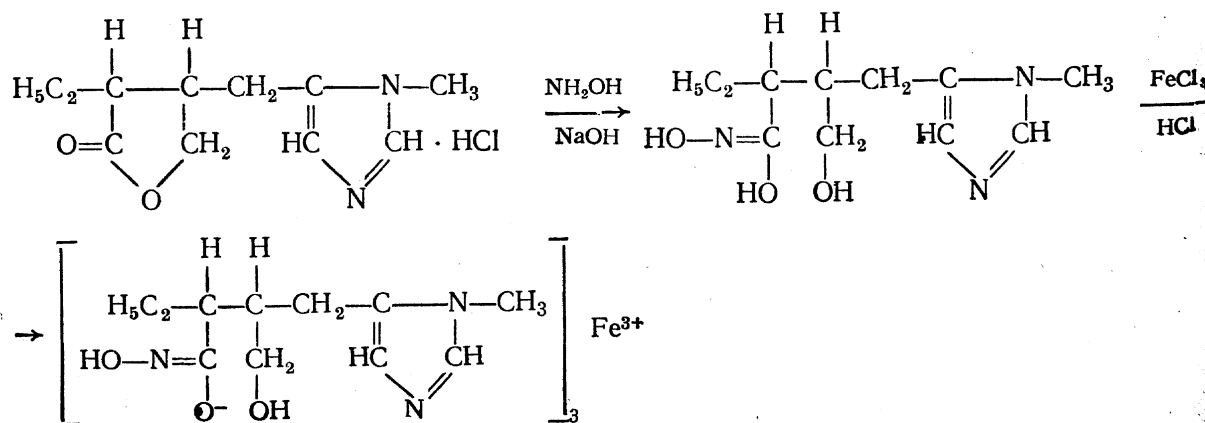
1.8 Идентификация лактонов

Лактонная группа - это внутренний циклический сложный эфир.



1.8.1 Гидроксамовая проба

Лактонную группу также можно определить с помощью гидроксамовой пробы:

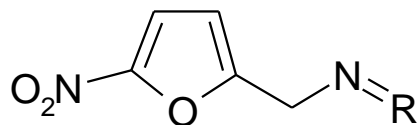


Методика: 0,02 г препарата (пилокарпин растворяют в 3 мл спирта 95%, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina, встряхивают, ставят на водяную баню на 5 минут. Затем добавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведённой, 0,5 мл 10% раствора железа (III) хлорида в 0,1 моль/л растворе кислоты хлористоводородной. Появляется зеленое окрашивание.

1.8.2 Количественное определение

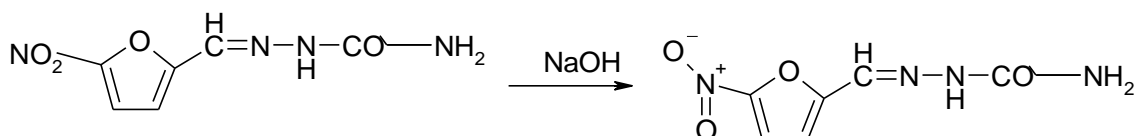
- Фотоколориметрия
- Спектрофотометрия

1.9 Производные нитрофурана



1.9.1 Реакции с разбавленными щелочами

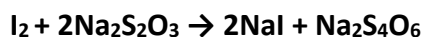
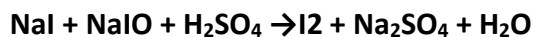
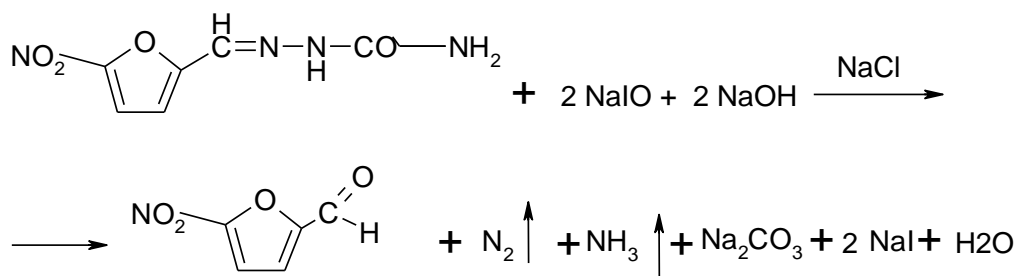
Реакции с разбавленными щелочами приводят к изменению окраски. Например, взаимодействие с разбавленной щелочью фурацилина приводит к образованию ацисоли оранжево-красного цвета.



1.9.2 Количественное определение

- Йодометрическое определение.

Количественное определение фурацилина (нитрофураля) можно выполнить йодометрическим методом, основанным на окислении йодом в щелочной среде:



Для улучшения растворимости фурацилина добавляют натрия хлорид.

- Фотоколориметрическое определение.

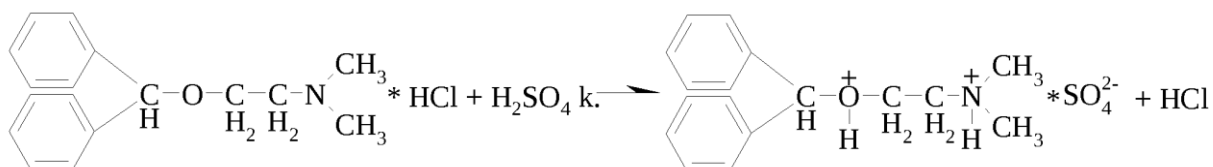
Известно количественное определение нитрофураля, нитрофурантоина, фуразолидона фотоколориметрией (цветные реакции со щелочами).

- Спектрофотометрическое определение

Спектрофотометрическое определение нитрофуранов проводят с использованием стандартных образцов.

1.10 Идентификация простой эфирной группы

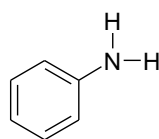
Простые эфиры обладают способностью образовывать оксониевые соли (ониевые ионы) с кислотой серной концентрированной, которые окрашены в оранжевый цвет.



Методика: На часовое стекло или фарфоровую чашку наносят 3-4 капли кислоты серной концентрированной и прибавляют 0,05 г препарата (димедрола и др), появляется желто-оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в кирпично-красное. При добавлении воды окраска исчезает.

2 Функциональные группы, содержащие атом азота

2.1. Первичная ароматическая аминогруппа

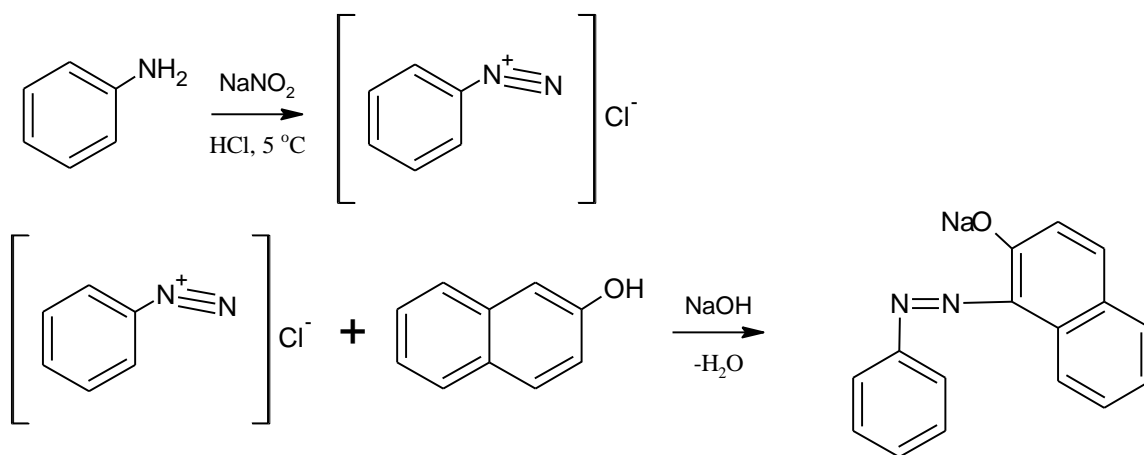


Ароматические амины являются слабыми основаниями, так как неподеленная электронная пара у азота сопряжена с электронами ароматического ядра. Этот эффект снижает возможность присоединения протона по неподеленной паре электронов (снижение основности ароматических аминов).

2.1.1 Реакция образования азокрасителя

Реакция основана на способности первичной ароматической аминогруппы образовывать в кислой среде соли диазония. При добавлении полученной соли диазония к щелочному раствору β-нафтола (или другого фенола), появляется оранжевое, ярко-красное или малиновое окрашивание. Эту реакцию дают производные пара-аминобензойной кислоты, сульфаниламиды и др. первичные ароматические амины.

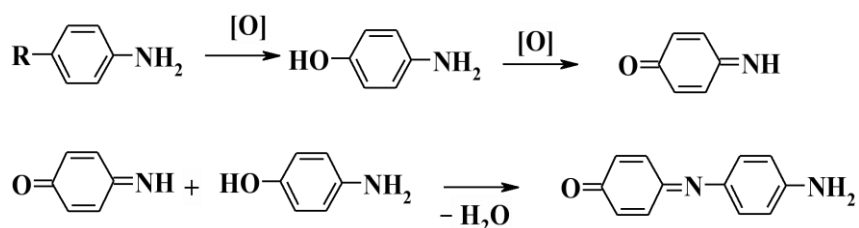




Методика: 0,05 г вещества растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, охлаждают, прибавляют 2 мл 1% раствора нитрита натрия. Полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г ацетата натрия – образуется оранжевый осадок.

2.1.2 Реакции окисления

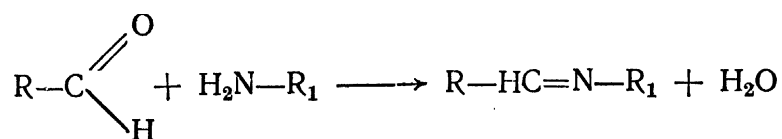
Первичные ароматические амины легко окисляются даже кислородом воздуха, образуя продукты окисления. В качестве окислителей используют также хлорную известь, хлорамин, пероксид водорода, хлорид железа (III), дихромат калия и др.



Методика: 0,05- 0,1 г вещества (анестезин, новокаин, стрептоцид и др.) растворяют в 1 мл натрия гидроксида. К полученному раствору добавляют 6-8 капель хлорамина и 6 капель 1 % раствора фенола. По мере нагревания на кипящей водяной бане появляется окрашивание (синее, сине-зелёное, жёлто-зелёное, жёлтое, жёлто-оранжевое).

2.1.3 Реакция конденсации с альдегидами

Первичные ароматические амины в кислой среде конденсируются с альдегидами, образуя основания Шиффа (желтое, желто-оранжевое или оранжевое окрашивание)



Ароматические альдегиды, содержащиеся в лигнине (п-окси-безальдегид, сиреневый альдегид, ванилин – в зависимости от вида лигнина) взаимодействуют с первичными ароматическими аминами образуя основания Шиффа.

Разновидностью этой реакции является лигниновая проба.

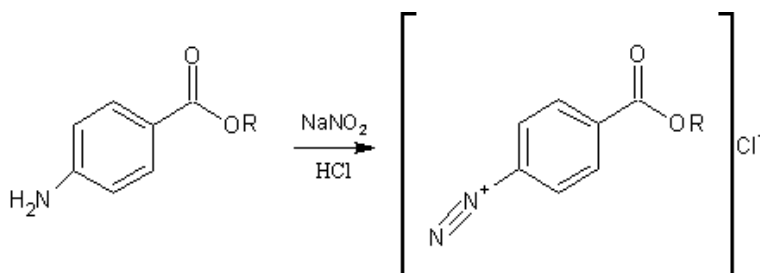
На лигнин (газетную бумагу) помещают несколько кристаллов вещества, имеющего первичную ароматическую аминогруппу, 1-2 капли кислоты хлористоводородной, разведённой. Появляется оранжево-жёлтое окрашивание.

Методика: К 0,01-0,02 г препарата (анестезин, стрептоцид, норсульфазол, новокаин, ПАС-натрия и др.) прибавляют 0,5 мл раствора п-диметиламинобензальдегида, 1 мл кислоты хлороводородной концентрированной, появляется жёлтое или оранжевое окрашивание, или осадок.

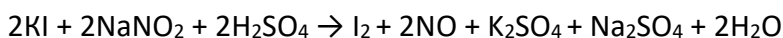
2.1.4 Количественное определение

- Нитритометрический метод

В качестве рабочего раствора используют титрованный раствор натрия нитрита. Титрование проводят в кислой среде. В качестве катализатора используют бромид калия. В результате реакции происходит образование солей диазония. Так как соли диазония являются неустойчивыми соединениями, титрование проводят при пониженных температурах.



В качестве индикатора используют йодкрахмальную бумагу (внешний индикатор). В точке эквивалентности на ней происходит выделений йода, который окрашивает крахмал в синий цвет:



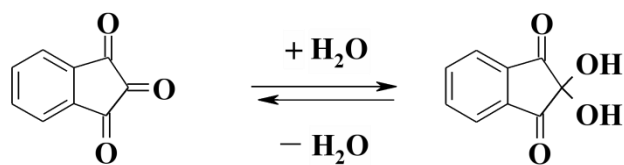
Точку эквивалентности также определяют потенциометрически и с помощью внутренних индикаторов (смесь тропеолина 00 с метиленовым синим, нейтральный красный) (см. Индикаторы 4,5).

2.2 Первичная алифатическая аминогруппа

2.2.1 Реакция с нингидрином

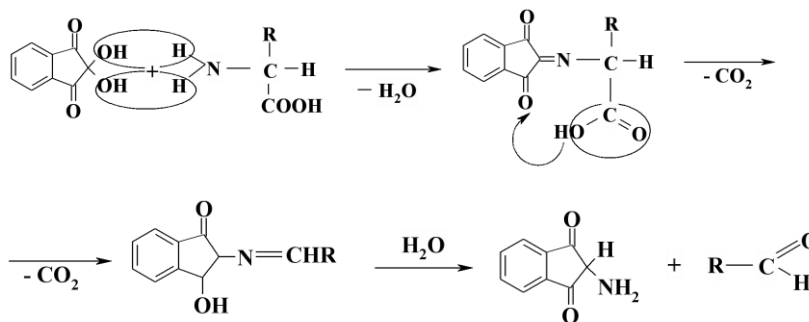
Первичные алифатические амины при взаимодействии с нингидрином образуют соединения, окрашенные в фиолетовый (синий) цвет.

Нингидрин –стабильный гидрат 1,2,3-триоксогидриндана:

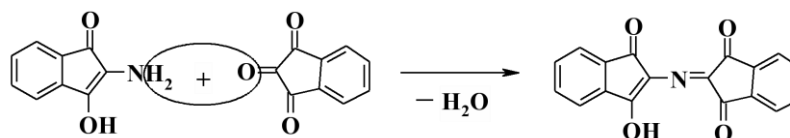


Обе равновесные формы вступают в реакцию:

А)



Б)



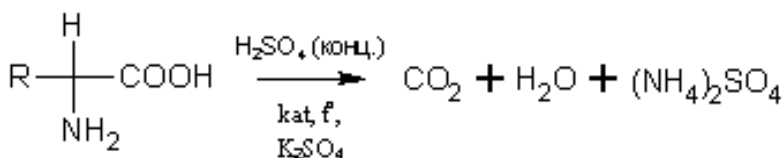
Методика: 0,02 г вещества (кислота глутаминовая, кислота аминкапроновая и другие аминокислоты и первичные алифатические амины) растворяют при нагревании в 1 мл воды, прибавляют 5-6 капель раствора нингидрина и нагревают, появляется фиолетовое окрашивание.

2.2.2 Количественное определение

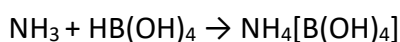
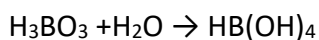
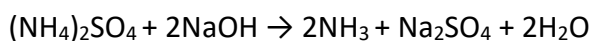
- **Метод Кьельдаля [5, с.144]**

Данный метод проходит в несколько стадий:

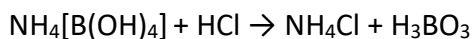
1 стадия. При нагревании с концентрированной серной кислотой происходит минерализация первичного алифатического амина, для увеличения температуры кипения используют калия сульфат, в качестве катализаторов применяют соли меди (II), ртути (II) и металлический селен.



2 стадия. При добавлении к реакционной смеси избытка щелочи выделяется аммиак, который отгоняют с водяным паром в приемник с борной кислотой.

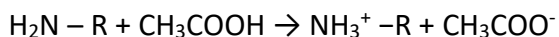


3 стадия. Титрование образовавшейся соли проводят стандартным раствором хлористоводородной кислоты.



- Ацидиметрический метод в неводной среде

Первичный алифатический амин растворяют в ледяной уксусной кислоте (см. Реактивы 3). Амин становится сопряженной кислотой:



Титруют хлорной кислотой (см. Реактивы 4), растворенной в ледяной уксусной кислоте (Индикатор – кристаллический фиолетовый (см. Индикаторы 1):



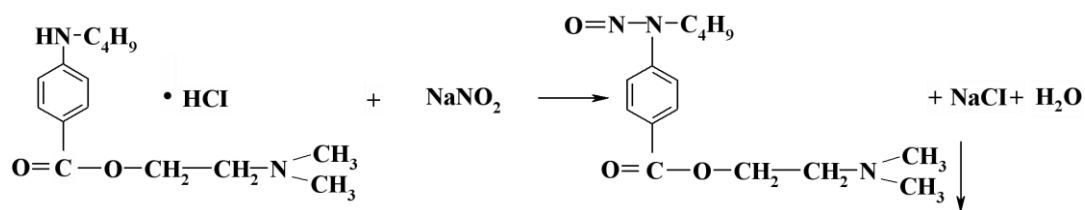
- Цветные реакции на первичные алифатические амины используются для фотокolorиметрии.

2.3 Вторичная аминогруппа.



2.3.1. Реакция нитрозирования

Лекарственные вещества, содержащие вторичную аминогруппу, образуют нитрозопроизводные в виде окрашенных осадков белого, зеленовато-бурого цветов или другого цвета в результате реакции с нитритом натрия в кислой среде:



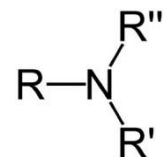
Методика: 0,02 г лекарственного вещества (дикаин, пиперазин) растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1 мл раствора нитрита натрия, смешанного с 3-каплями хлористоводородной кислоты. Выпадает осадок.

2.3.2 Количественное определение

- Нитритометрический метод

Данный метод основан на реакции нитрозирования, приведенной выше. Точку эквивалентности устанавливают с помощью внутренних индикаторов (смесь тропеолина 00 с метиленовым синим, нейтральный красный) и внешних индикаторов (йодкрахмальная бумага), а также потенциометрически.

2.4. Третичная аминогруппа.

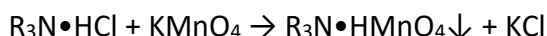


2.4.1. Реакции с общеалкалоидными осадительными реактивами.

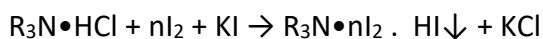
Третичный атом азота придает соединениям слабовыраженные основные свойства. Поэтому они при взаимодействии с кислотами, солями тяжелых металлов и комплексными йодидами образуют окрашенные осадки. Общеалкалоидные реактивы при этом делят на две группы:

- образующие простые соли (кислоты: хлорная, пикриновая и марганцевая кислоты), танин);

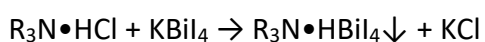
- реактивы, дающие комплексные соли: реактивы Люголя (реактивы Бушарда, Люголя и Вагнера отличаются различной концентрацией йода и йодида калия), Драгендорфа, Майера).



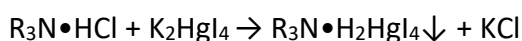
фиолетовые кристаллы



бурый



оранжевый или красный



белый или желтоватый

Специфичность реакций можно повысить, если определить температуру плавления пикратов лекарственных соединений или рассмотреть форму кристаллов.

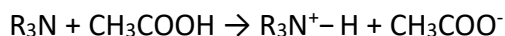
Методика: К 0,5 мл раствора препарата (новокаин, амидопирин, димедрол, папаверина гидрохлорид, хинина сульфат и др.) прибавляют 1-2 капли реактива (Люголя, Драгендорфа, Майера, пикриновой кислоты, и т.д.). Сразу образуется бурый, оранжевый, желтый или белый осадки.

2.4.2 Количественное определение:

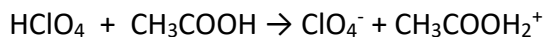
- Кисотно-основное титрование в неводных средах.

Метод основан на солеобразовании слабого основания с титрантом в среде протонного растворителя, усиливающего основные свойства анализируемого вещества. Титрант – раствор хлорной кислоты, среда - безводная уксусная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый.

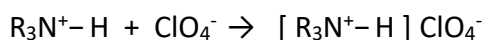
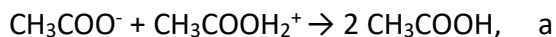
Навеску анализируемого вещества растворяют в безводной уксусной кислоте:



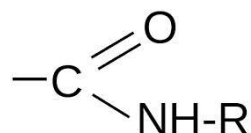
При приготовлении титранта образуются перхлорат-ион и ион ацетония:



При титровании:

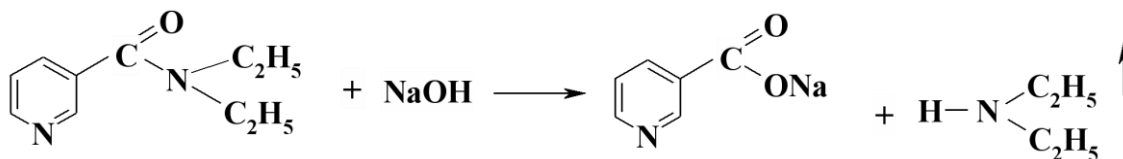


2.5 Карбамидная группа



2.5.1 Щелочной гидролиз

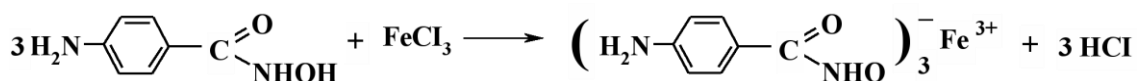
Лекарственные препараты, содержащие карбимидную группу R-CO-NH-R₁, (барбитураты, пуриновые алкалоиды, парацетамол, фенацетин, фтивазид, метазид, салюзид, фталазол и др.) (R-CO-NH-R₁) в щелочной среде при нагревании гидролизуются, образуя амины и соли кислот.



Методика: 0.1 г препарата взбалтывают в воде, прибавляют 0,5 мл 1 моль/л раствора гидроксида натрия и нагревают. Ощущается запах выделяющегося аммиака или амина.

2.5.2 Образование комплексных солей с металлами

Испытание основано на взаимодействии амидов с гидроксиламином в щелочной среде с образованием гидроксамовых кислот. Гидроксамовые кислоты с ионами железа и меди в кислой среде образуют окрашенные комплексные соли - гидроксаматы. См. реакции сложно-эфирной группы.

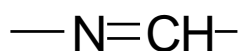


Методика: 0,02 г вещества (барбитурата, теофиллина, изониазида и др.) растворяют в 3 мл спирта этилового 95 %, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксилamina, встряхивают, нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 мин. Затем добавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведённой, 0,5 мл 10 % раствора железа (III) хлорида. Появляется красное или красно-фиолетовое окрашивание.

2.5.3 Количественное определение

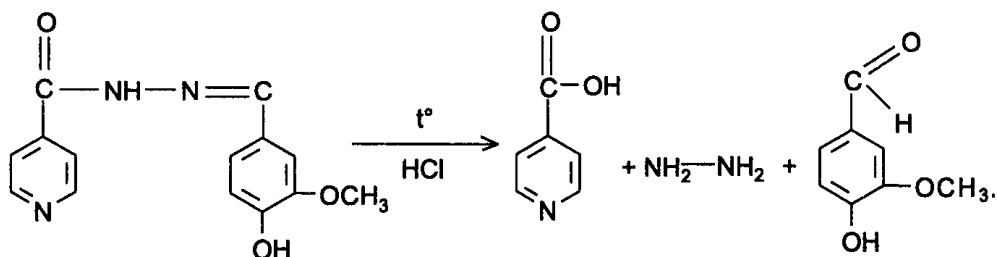
- Метод Кьельдаля.
- Фотоколориметрия
- Спектрофотометрия

2.6 Азометиновая группа



2.6.1 Гидролиз

Азометиновая группа образуется в результате взаимодействия продуктов, содержащих альдегидную (или кетонную) и первичную ароматическую (или алифатическую) аминогруппы. Ее содержат производные 5-нитрофурана, бензодиазепина, гидразоны никотиновой кислоты. Определение: гидролитическое разложение по двойной связи азот-углерод с образованием исходных продуктов: аминопроизводного и альдегида (или кетона), которые доказывают известными реакциями. Например, при гидролизе фтивазида образуется ванилин, который обнаруживают по запаху или по реакции на альдегидную группу:



Методика: к 0,02 г препарата прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведённой, нагревают до кипения и кипятят в течение 3 минут. Одним из продуктов разложения является ванилин, обнаруживаемый по запаху.

2.6.2 Количественное определение

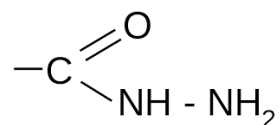
- Нитритометрический метод

Используется в случае, когда вещество после кислотного гидролиза образует первичную ароматическую аминогруппу.

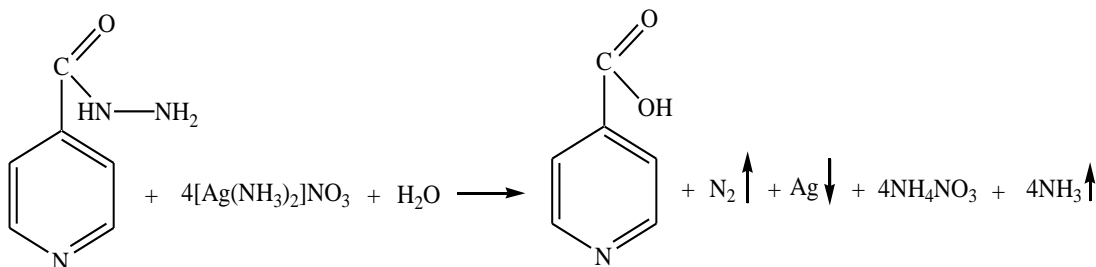
- Фотоколориметрический метод

Для получения окрашенных растворов используют реакцию образования азокрасителей или оснований Шиффа.

2.7 Гидразидная группа



Гидразиды, в частности гидразиды изоникотиновой кислоты, а также ее гидразоны, способны легко окисляться под действием аммиачного раствора нитрата серебра или реактива Фелинга. Образуют (при нагревании) осадок металлического серебра или осадок оксида меди (I) красного цвета. Одновременно выделяются пузырьки газа (молекулярный азот).

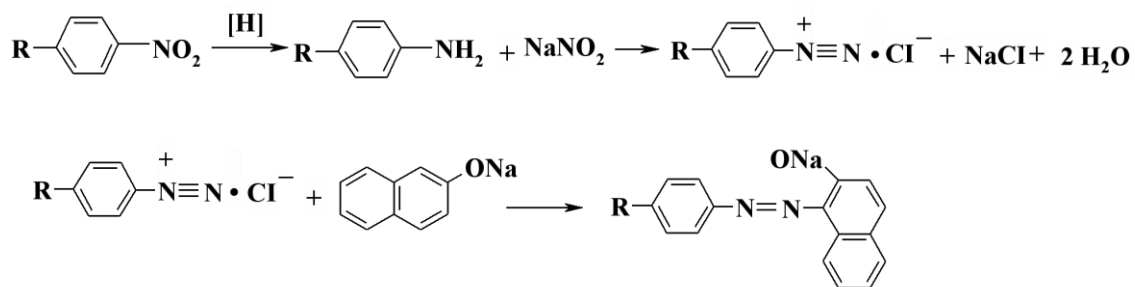


Методика: 0,01 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1 мл аммиачного раствора нитрата серебра (или реактива Фелинга), при нагревании на стенках образуется серебряное или медное зеркало.

2.8 Ароматическая нитрогруппа

2.8.1 Восстановление до аминогруппы

В препаратах, содержащих ароматическую нитрогруппу (левомицетин и др.), предварительно восстанавливают нитрогруппу до аминогруппы, затем проводят реакцию образования азокрасителя:



Методика: к 0,01 г левомицетина прибавляют 2 мл раствора кислоты хлористоводородной разведённой и 0,1 г цинковой пыли, нагревают на кипящей водяной бане в течение 2-3 минут, после охлаждения фильтруют. К фильтрату добавляют 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита, хорошо перемешивают и вливают содержимое пробирки в 1 мл свежеприготовленного раствора β-нафтола. Появляется красное окрашивание.

2.8.2 Количественное определение

- Нитритометрический метод

Проводят после восстановления ароматической нитрогруппы до первичной ароматической аминогруппы.

- Фотоколориметрия.
- Спектрофотометрия

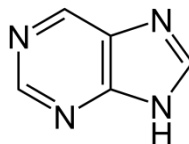
2.9 Нитрозогруппа

Реакция Либермана. Для обнаружения нитрозоаминов используют их взаимодействие с фенолом (резорцином) и конц. H_2SO_4 , приводящее к появлению темно-красного окрашивания, переходящего в темно-голубое после добавления водного раствора NaOH .



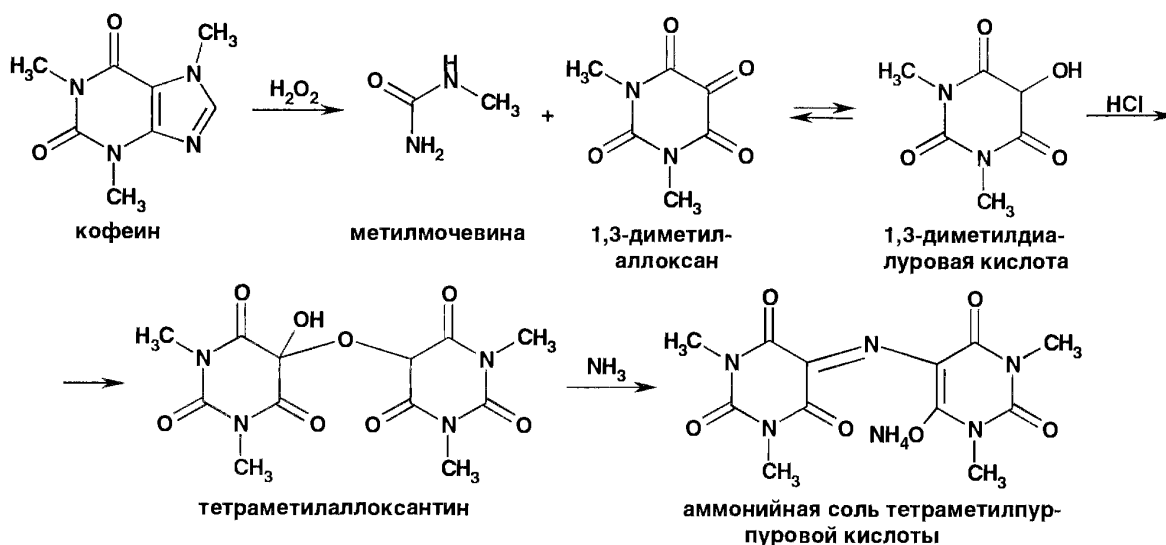
Методика: В пробирку вносят 2 мл 20%-ного раствора резорцина или фенола в этаноле и 2 мл концентрированной серной кислоты. После перемешивания компонентов добавляют 1 мл исследуемого раствора. Если в течение 1 минуты появляется буро-фиолетовое окрашивание, переходящее в красно-малиновое, это подтверждает наличие в испытуемом растворе нитрозопроизводного, после добавления водного раствора NaOH окраска переходит в голубую.

2.10 Производные пурина

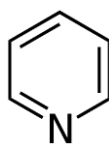


2.10.1 Окислительно-восстановительные свойства

Общегрупповой реакцией для обнаружения производных ксантина является мурексидная проба. Продукт окисления при взаимодействии с аммиаком образует аммониевую соль пурпуровой кислоты (пурпурат аммония), называемую мурексидом, темно-красного цвета. Калиевая соль пурпурной кислоты имеет сине-фиолетовую окраску.

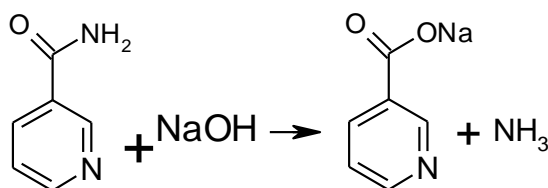


2.11 Производные пиридина



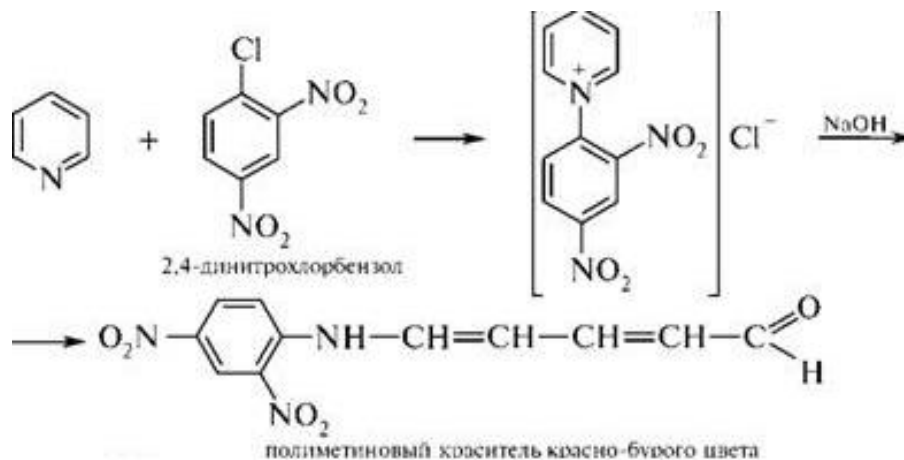
2.11.1 Солеобразование

Реакции разложения производных никотиновой кислоты, происходящие при их нагревании в растворах гидроксидов щелочных металлов. Никотинамид разлагается с образованием аммиака, который можно обнаружить по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги (амидная группа).



2.11.2 Реакция с динитрохлорбензолом

При добавлении к пиридину динитрохлорбензола, в щелочной среде, появляется красно-бурое окрашивание.



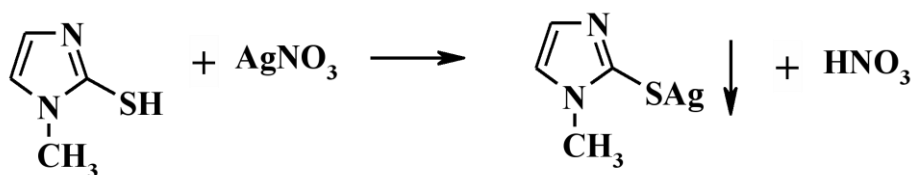
3. Функциональные группы, содержащие атом серы

3.1 Сульфгидрильная группа (тиольная группа)



3.1.1 Реакции с солями тяжелых металлов

Органические лекарственные вещества, содержащие сульфгидрильную (—SH) группу, (цистеин, мерказолил, меркаптопурин и др.) образуют осадки с солями тяжёлых металлов (Ag, Hg, Co, Cu) – меркаптиды (серого, белого, зелёного и др. цветов). Реакция идет по кислому атому водорода сульфгидрильной группы:

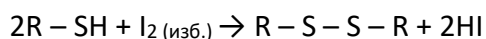


Методика: 0,01 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды, прибавляют 2 капли раствора нитрата серебра, образуется белый осадок, нерастворимый в воде и азотной кислоте.

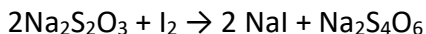
3.1.2 Количественное определение

- **Йодометрический метод** (обратное титрование)

В результате данной реакции происходит окислительная димеризация вещества с образованием дисульфидной связи.

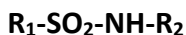


Избыток йода оттитровывают тиосульфатом натрия:



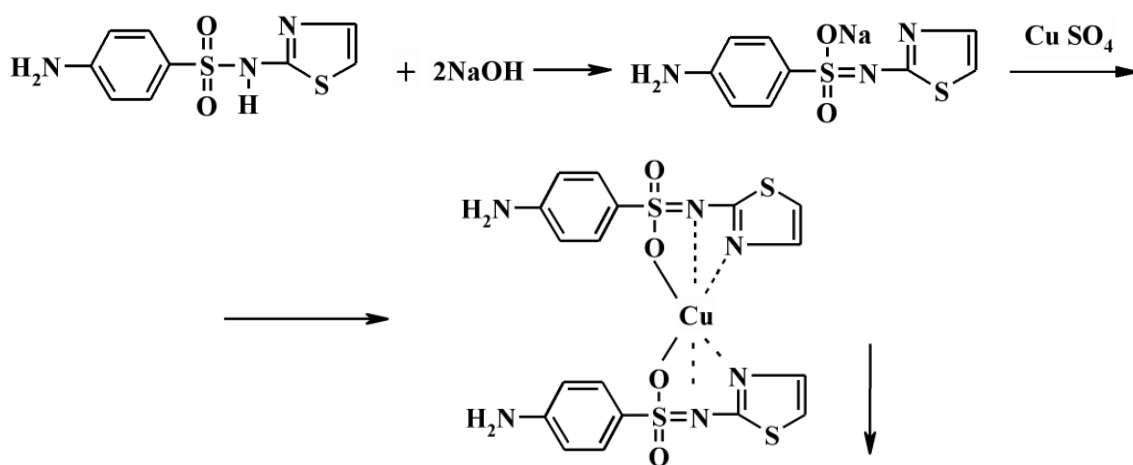
Индикатор – крахмал.

3.2 Сульфимидная группа.



3.2.1 Образование солей с тяжелыми металлами.

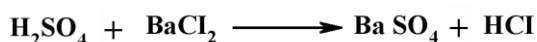
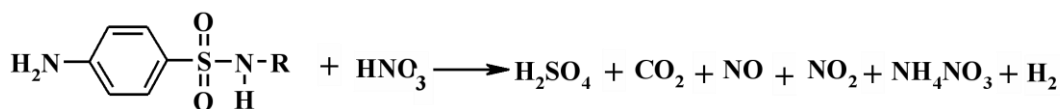
Большая группа препаратов (сульфаниламиды, бензолсульфамиды, хлорамин, пантоцид, бутамид и др.) в слабощелочной среде образуют различного цвета осадки с солями железа (III), меди (II) и кобальта.



Методика: 0,1 г препарата (сульфацила-натрия или др. сульфаниламида) растворяют в 3 мл воды и добавляют 1 мл раствора сульфата меди или хлорида кобальта, появляется окрашенный осадок.

3.2.2 Реакция минерализации

Вещества, имеющие сульфамидную группу, минерализуют кипячением в кислоте азотной концентрированной до кислоты серной, которую обнаруживают по выпадению белого осадка после добавления раствора хлорида бария:



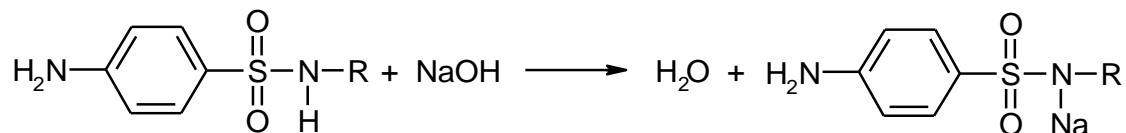
Методика: 0,1 г вещества (сульфаниламида) осторожно (под тягой) кипятят 5-10 минут в 5 мл кислоты азотной концентрированной. Затем раствор охлаждают, осторож-

но вливают в 5 мл воды, перемешивают и добавляют раствор хлорида бария. Выпадает белый осадок.

3.2.3 Количественное определение

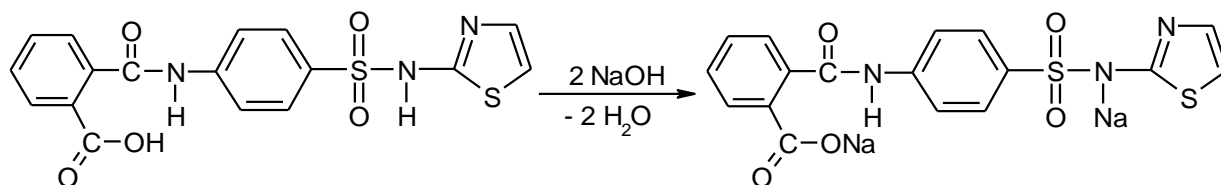
- Алкалиметрический метод

Метод основан на способности сульфаниламидов образовывать соли со щелочами (Индикатор – фенолфталеин или тимоловый синий (см. Индикаторы 3):



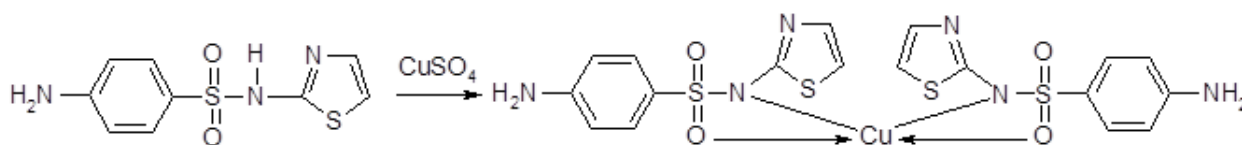
- Неводное титрование

Метод неводного титрования в среде диметилформамида (см. Реактивы 1). Метод рекомендуется для определения сульфаниламидов, имеющих очень слабо выраженные кислотные свойства. Титрант – раствор щелочи в смеси метанола и бензола (индикатор – тимоловый синий). Фталазол в этих условиях титруется как двухосновная кислота.



- Куприметрический метод

В основе метода лежит реакция взаимодействия сульфаниламидов с ионами меди (II). Титруют в фосфатной или боратной буферной системе с визуальной фиксацией точки эквивалентности [2, с. 36].



- Фотоколориметрия

Метод основан на способности сульфаниламидов давать окрашенные продукты реакции с альдегидами, солями тяжелых металлов.

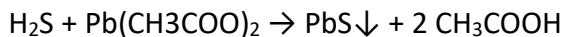
- Спектрофотометрия

3.3 Сера, включенная в гетероцикл.

-S-

3.3.1 Обнаружение продуктов окисления

Сера, включенная в гетероцикл, при термическом разложении выделяется в виде сероводорода, который обнаруживается с помощью ацетата свинца.



Методика: в пробирку или фарфоровую чашку помещают 0.01г норсульфазола и нагревают до образования бурого сплава. Ощущается запах сероводорода.

3.3.2 Количественно определение

- Метод сжигания в колбе с кислородом.

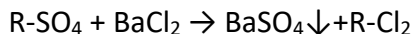
После сжигания в колбе, насыщенной кислородом, и растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости, проводят определение сульфат-иона титрованием раствором бария нитрата в присутствии смешанного индикатора (метиленовая синь + раствор торона). [ГФ XIII, т. 1, стр. 746]

- Фотоколориметрия
- Спектрофотометрия

3.4 Сульфогруппа

Образование осадка с бария хлоридом.

0,01 г. исследуемого вещества растворить в 1 мл воды, добавить 6—8 капель раствора азотной кислоты и 3—4 капли раствора хлорида бария BaCl_2 .



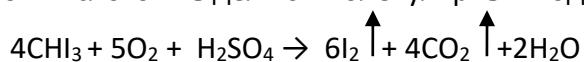
4. Идентификация ковалентно связанного галогена

R-Gal

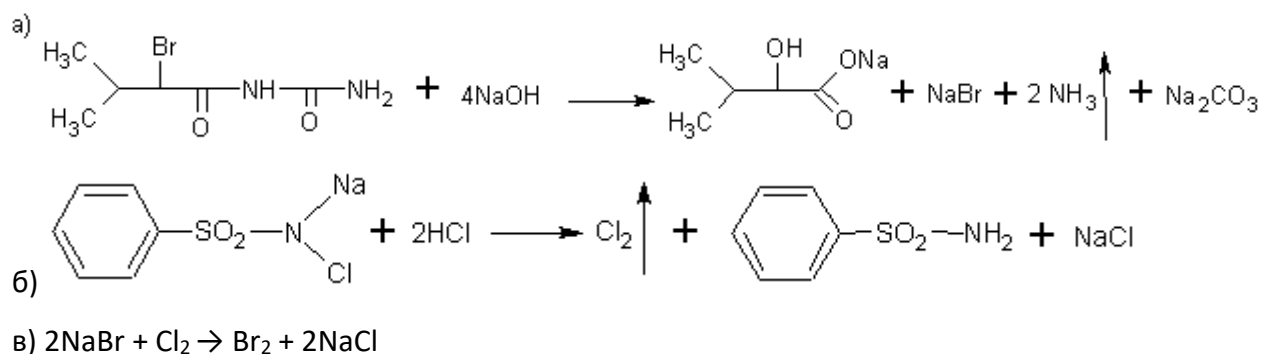
Атомы галогена в органических препаратах связаны с углеродом ковалентной связью, поэтому их обнаруживают после минерализации (термическое разложение, кипячение с концентрированной серной кислотой или сплавление со щелочью).

4.1 Обнаружение ковалентно связанного йода.

Йодсодержащие органические соединения при нагревании в сухой пробирке или с концентрированной серной кислотой выделяют молекулярный йод (фиолетовые пары):



4.2 Восстановительная минерализация цинковой пылью в щелочной среде.

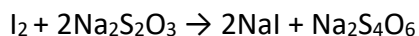
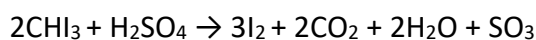


Методика: 0,1 г бромизовала (бромкамфоры и др.) кипятят с 2 мл раствора гидроксида натрия и 2 г цинковой пыли в течение 3 минут, охлаждают, фильтруют. К фильтрату прибавляют разведённой хлористоводородной кислоты, 1 мл раствора хлорамина и 1 мл хлороформа. Хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет

4.3 Количественное определение

- Йодометрический метод

Проводится после окислительной минерализации йодсодержащих веществ. Выделившийся после минерализации свободный йод оттитровывают натрия тиосульфатом в присутствии крахмала.



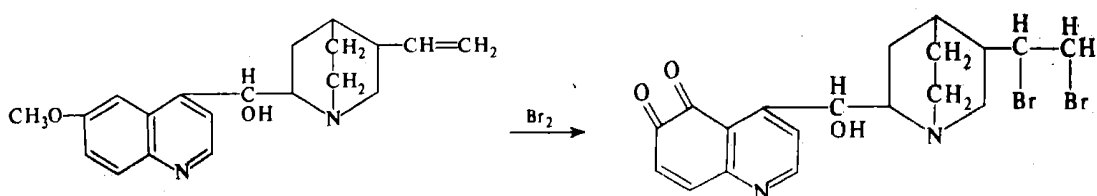
- Аргентометрия и меркуриметрия после минерализации.
- Метод сжигания в колбе с кислородом.

После сжигания в колбе, насыщенной кислородом, и растворении образующихся продуктов сгорания в поглощающей жидкости проводят определение галогенида или молекулярного галогена соответствующими методами.

5. Идентификация соединений содержащих кратную связь

5.1 Двойная связь.

Лекарственные препараты, содержащие двойную связь, способны присоединять галогены. В результате происходит разрыв двойной связи, бромная вода обесцвечивается.

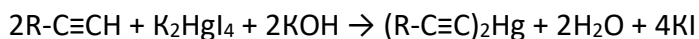
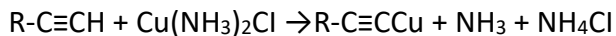


Методика: Около 0,005 г хинина сульфата или гидрохлорида растворяют в 5 мл воды и прибавляют по каплям бромную воду, которая обесцвечивается.

5.2 Тройная связь

Образование ацетиленидов.

Ацетилен и его монопроизводные можно обнаружить с помощью аммиачного раствора хлорида меди $\text{Cu}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}$ и раствора Несслера (K_2HgI_4 в щелочном растворе) с образованием ацетиленидов, которые выпадают в осадок:

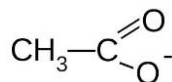


Методика: В две пробирки наливают раствор 2-3 мл 5% фенилацетилена (или другого производного с концевой $\text{C}\equiv\text{C}$ связью) в спирте добавляют в одну пробирку аммиачный раствор хлорида меди (I), а в другую реактив Несслера.

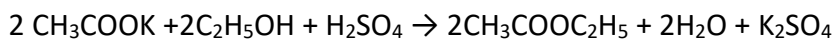
Наблюдают происходящие изменения.

6. Идентификация анионов органических кислот

6.1 Ацетат-ион

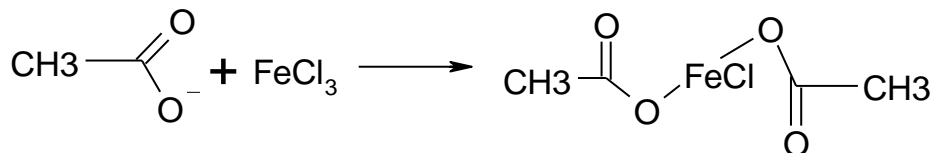


6.1.1 *Образование сложных эфиров.*



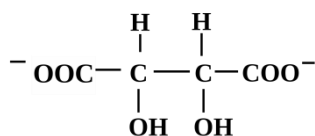
Методика: Нагревают 2 мл 2% раствора калия ацетата с равным объемом кислоты серной концентрированной и 0,5 мл спирта 95%. Ощущается запах этилацетата.

6.1.2. *Взаимодействие с хлоридом железа (III).*



Методика: К 2 мл нейтрального 2% раствора калия ацетата прибавляют 0,2 мл раствора хлорида железа (III). Появляется красно-бурое окрашивание, исчезающее при добавлении разведенных минеральных кислот.

6.2 Тартрат-ион (производные винной кислоты)



Методика: к раствору 1 г вещества в 2 мл воды прибавляют 1 мл 10% раствора калия ацетата и 10 мл уксусной кислоты. Выпадает осадок.

Одновременно проводят испытание на катион, например, катион калия.

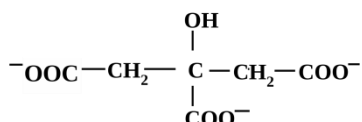
6.2.1. Качественные реакции на катион калия.

Методика: 1) К 2 мл раствора соли калия (0,01 -0,02 г иона калия) прибавляют 1 мл раствора винной кислоты, 1 мл раствора ацетата натрия, 0,5 мл 95% спирта и встряхивают. Образуется белый осадок.

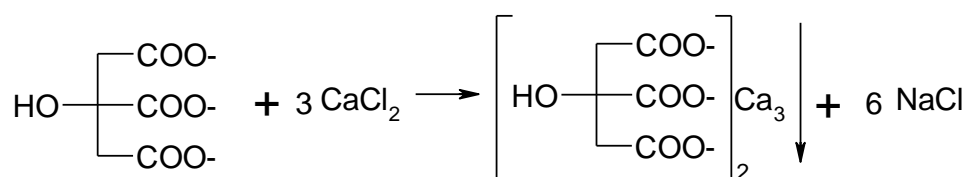
2) К 2 мл раствора соли калия (0,005-0,02 г иона калия) предварительно прокаленной для удаления солей аммония, прибавляют 0,5 мл разведенной уксусной кислоты и 0,5 мл раствора кобальтинитрата натрия. Образуется желтый кристаллический осадок.

3) Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассмотрении его через синее стекло – в пурпурно-красный.

6.3 Цитрат-ион

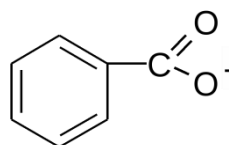


6.3.1 Взаимодействие с хлоридом кальция.



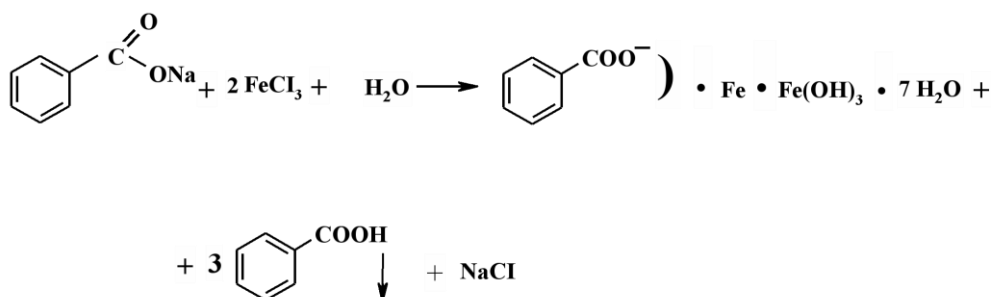
Методика: К 1 мл 2% нейтрального раствора вещества прибавляют 1 мл раствора хлорида кальция; раствор остается прозрачным, при кипячении образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной

6.4 Бензоат-ион



6.4.1 Реакция с хлоридом железа (III)

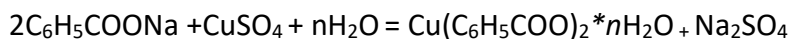
С хлоридом железа (III) образуется нерастворимый в воде основной бензоат железа розово-желтого цвета.



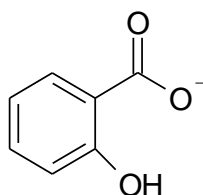
Методика: к 2 мл нейтрального раствора бензоата прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида, образуется розовато-жёлтый осадок, растворимый в эфире. [4]

6.4.2 Реакция с сульфатом меди (II)

В пробирку помещают 1-2 капли раствора бензоата натрия и 2-3 капли раствора сульфата меди (II). При добавлении хлороформа хлороформный слой окрашивается в голубой цвет.

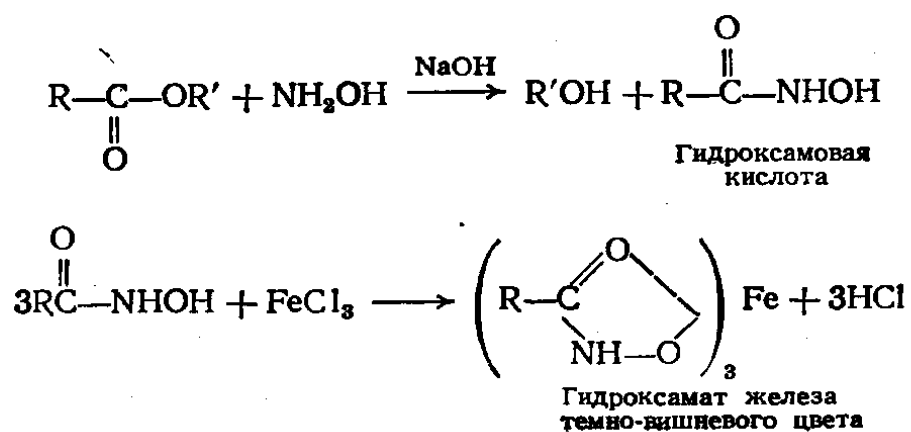


6.5 Салицилат-ион



6.5.1 Реакция сложного эфира салициловой кислоты

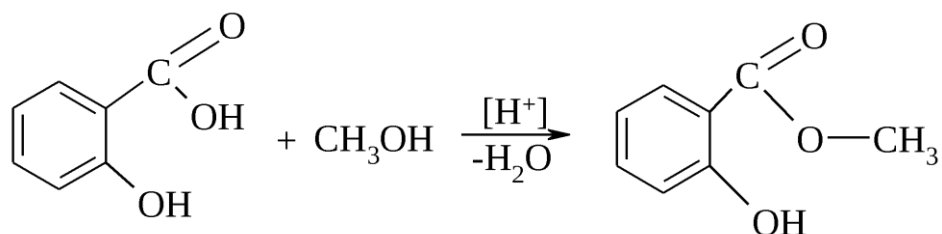
Гидроксамовая реакция основана на взаимодействии сложных эфиров с гидроксилами в щелочной среде с образованием гидроксамовых кислот и спиртов. Гидроксамовые кислоты с ионами железа и меди в кислой среде образуют окрашенные комплексные соли - гидроксаматы железа (вишневого цвета) и гидроксаматы меди (зеленого цвета).



6.5.2 Реакция с концентрированной серной кислотой и спиртом

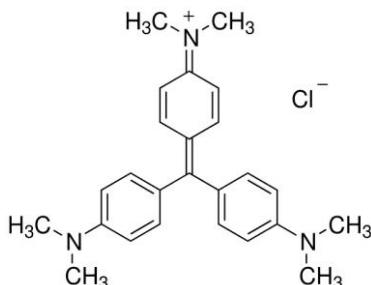
Раствор салициловой кислоты в метиловом спирте нагревают с концентрированной серной кислотой.

Ощущается запах метилового эфира салициловой кислоты:



Индикаторы

1 Кристаллический фиолетовый



$C_{25}H_{30}ClN_3$

М.м. 408,0

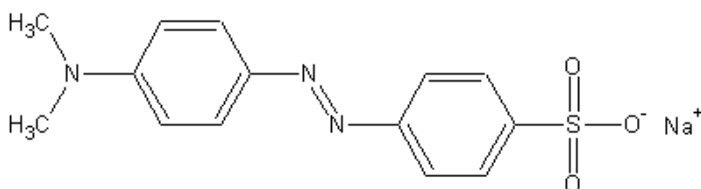
Красно-коричневые блестящие кристаллы или кристаллический порошок темно-зеленого цвета. Растворим в воде, 95% спирте и ледяной уксусной кислоте.

Переход окраски при неводном титровании от фиолетовой (щелочная) через сине-зеленую (нейтральная) к желтовато-зеленой (кислая).

Раствор индикатора в ледяной уксусной кислоте.

0,1 г индикатора растворяют в ледяной уксусной кислоте и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл. От 6,0 до 7,6.

2 Метиловый оранжевый



$C_{14}H_{14}N_3NaO_3S$ М.м. 327,34

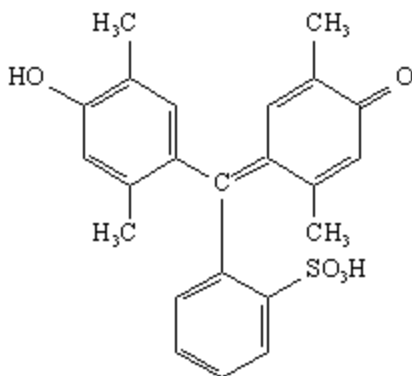
Кристаллический порошок оранжевого, иногда с коричневатым оттенком цвета. Трудно растворим в воде, легко - в горячей воде; практически нерастворим в 95% спирте.

Переход окраски от красной через оранжевую к желтой в пределах pH от 3,0 до 4,4.

Раствор индикатора. 0,1 г растертого индикатора растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Насыщенный раствор индикатора в ацетоне. К 0,025 г индикатора прибавляют 100 мл ацетона и время от времени встряхивают, через один час фильтруют.

3 Тимоловый синий



$C_{27}H_{30}O_5S$

М.м. 466,6

Коричневый кристаллический порошок. Трудно растворим в воде с образованием раствора, окрашенного в желтый цвет, переходящий при нагревании в красный. Растворим в 95% спирте, эфире и ледяной уксусной кислоте, легко растворим в разведенных растворах щелочей с образованием растворов темно-синего цвета.

Переход окраски от красной к желтой в пределах pH от 1,3 до 2,8 и от желтой к синей в пределах pH от 8,0 до 9,6.

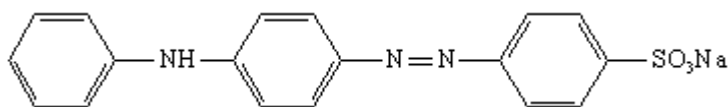
Растворы индикатора. 0,1 г индикатора растирают в ступке с 4,3 мл раствора едкого натра (0,05 моль/л) и после его растворения доводят объем раствора свежeproкипяченной и охлажденной водой до 200 мл.

Раствор индикатора в метиловом спирте. 0,3 г индикатора растворяют в метиловом

спирте и доводят объем раствора метиловым спиртом до 100 мл.

Раствор индикатора в диметилформамиде. 1 г тимолового синего растворяют в диметилформамиде и доводят объем раствора диметилформамидом до 100 мл.

4 Тропеолин 00



C₁₈H₁₄KN₃C₃S М.м. 391,50

Коричневато-желтый с золотистым оттенком кристаллический порошок. Растворим в воде и 95%

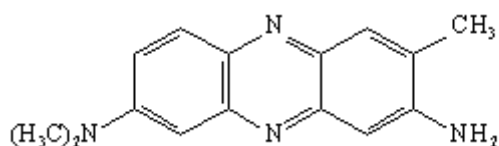
спирте.

Переход окраски от красной к желтой в пределах pH от 1,4 до 3,2

Раствор индикатора. 0,1 г растертого индикатора растворяют в воде при нагревании на водяной бане и после охлаждения доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор индикатора в метиловом спирте. К 0,2 г индикатора прибавляют 100 мл метилового спирта и время от времени взбалтывают (около 1 ч), после чего фильтруют.

5 Нейтральный красный



C₁₅H₁₇ClN₄

М.м. 288,78

Блестящий черно-зеленый порошок.

Легко растворим в воде.

Переход окраски от красной к желтой в пределах pH от 6,8 до 8,0.

Раствор индикатора. 0,1 г растертого индикатора растворяют в воде и доводят объем раствора водой до 100 мл.

Раствор индикатора в ледяной уксусной кислоте. 0,1 г индикатора растворяют в ледяной уксусной кислоте и доводят объем раствора той же кислотой до 100 мл.

Реактивы [7]

1. Диметилформамид (х.ч.)

HCON(CH₃)₂

М.м. 73,10

Бесцветная прозрачная жидкость с характерным запахом. Смешивается с водой, 95% спиртом, бензолом, хлороформом. Содержание основного вещества не менее 99,9%. Температура кипения от 152,5 до 154 град. С. Плотность от 0,9470 до 0,9490. Содержание воды не более 0,05%. Диметиламина не более 0,002%. Муравьиной кислоты не более 0,002%. Нелетучий остаток не более 0,003%.

2. 2,4-Динитрофенилгидразин

C₆H₃(NO₂)₂NH₂

М.м. 198,14

Красный кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 95% спирте, эфире, растворим в разбавленных кислотах. Температура плавления от 190 до 198 град. С. Сульфатная зола не более 0,2%. Потеря в массе при высушивании не более 0,2%.

2,4-Динитрофенилгидразина раствор

1,5 г 2,4-динитрофенилгидразина растворяют в 20 мл 50% серной кислоты, разводят водой до 100 мл и фильтруют. Раствор должен быть свежеприготовленным.

3. Уксусная кислота ледяная (х.ч.)

CH₃COOH

М.м. 60,05

Температура кипения от 118 до 119 град. С. Содержание уксусной кислоты не менее 99,8%.

В коническую колбу вместимостью 100 мл с притертой пробкой наливают 10 мл воды, прибавляют около 2 г (точная навеска) испытуемой уксусной кислоты и титруют раствором едкого натра (1 моль/л) до слабо - розового окрашивания (индикатор- фенолфталеин).

1 мл раствора едкого натра (1 моль/л) соответствует 0,06005 г CH₃COOH.

Нелетучий остаток не более 0,001%. Хлоридов не более 0,0002%. Сульфатов не более 0,0003%. Тяжелых металлов не более 0,0002%.

Железа не более 0,0002%.

2 мл испытуемой кислоты (с точностью до 0,1 мл) помещают в колбу, прибавляют 10 мл воды и 0,1 мл раствора перманганата калия (0,1 моль/л). Розовое окрашивание должно сохраняться в течение 30 мин.

Ледяная уксусная кислота, применяемая в качестве растворителя при неводном титровании, должна выдерживать следующее дополнительное испытание.

10 мл испытуемой кислоты (с точностью до 0,1 мл) помещают в колбу, прибавляют 10 мл концентрированной серной кислоты, смесь охлаждают до температуры 5 град. С, прибавляют 1 мл 5% раствора бихромата калия и перемешивают. Одновременно готовят контрольный раствор, для чего в колбу прибавляют 10 мл воды, 10 мл концентрированной серной кислоты, 1 мл 5% раствора бихромата калия и перемешивают. Испытуемый и контрольный растворы оставляют на 30 мин. Затем к обоим растворам прибавляют по 50 мл воды, перемешивают и охлаждают до комнатной температуры. По охлаждению к растворам прибавляют по 2 г йодида калия и выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) до обесцвечивания раствора.

Разность между количеством тиосульфата натрия, пошедшего на титрование испытуемого и контрольного растворов, не должна быть более 0,4 мл.

4. Хлорная кислота, 72% и 57% водные растворы (х.ч.)

HClO₄

М.м. 100,46

Бесцветная или со слабым желтоватым оттенком прозрачная жидкость. Плотность около 1,7 и 1,5 соответственно. Хлоридов не более 0,0002%. Сульфатов не более 0,001%. Железа не более 0,00015%. Окислителей не более 0,00025%. Тяжелых металлов не более 0,001%.

Около 2,5 г хлорной кислоты (точная навеска) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора разбавляют 100 мл воды и титруют раствором едкого натра (0,1 моль/л) (индикатор - метиловый - оранжевый).

1 мл раствора едкого натра (0,1 моль/л) соответствует 0,01005 г хлорной кислоты.

Сохраняют в склянках с притертыми пробками вдали от горючих веществ.

Тестовые задание

1) Подберите реактив к Фенольному гидроксилу

- А. фенол + кислота серная.
- Б. нингидрин
- В. натрия нитрит, хлористоводородная кислота + β -нафтол
- Г. хлорид железа (III)

2) Подберите реактив на Тартрат-ион

- А. хлорид кальция
- Б. реактив Марки
- Г. хлорид железа (III)
- Д. хлорид калия

3) Подберите реактив на Кетонную группу

- А. гидроксилamina
- Б. бромная вода
- В. уксусная кислота+кислота серная конц.
- Г. реактив Фелинга

4) Для обнаружения альдегидной группы используют реактивы:

- А. Аммиачный раствор нитрата серебра
- Б. Хлорид кобальта
- В. Салициловая кислота + кислота серная конц.
- Г. Реактив Фединга
- Д. Реактив Несслера
- Е. Хлорид железа (Ш)

5) Подберите реактивы к альдегидной группе:

- А. $\text{AgNO}_3 + \text{NH}_4\text{OH}$
- Б. Реактив Фелинга
- В. Бромная вода
- Г. Реактив Марки

6) Составьте пары из реактива на фенольный гидроксил и результат реакции:

- | | |
|--------------------------|---------------------------|
| А. Хлорид железа (III); | а) синее окрашивание |
| Б. Хлорамин + аммиак | б) красное окрашивание |
| В. Реактив Марки | в) фиолетовое окрашивание |
| Г. Бромная вода | г) желтое окрашивание |
| Д. Кислота азотная конц. | д) белый осадок |

7) Азокраситель образуют следующие функциональные группы (указать все правильные ответы):

- А. Фенолы
- Б. Третичные амины
- В. Вторичные амины
- Г. Первичные ароматические амины
- Д. Альдегиды

8) С хлоридом железа (III) взаимодействуют структурные фрагменты и функциональные группы (укажите все правильные ответы):

- А. Салицилаты
- Б. Бензоаты
- В. Фенолы
- Г. Альдегиды
- Д. Спирты
- Е. Аминокислоты

9) Положительную реакцию (фиолетовое окрашивание) с нингидрином дают:

- А. Фенолы
- Б. Альдегиды
- В. Спирты
- Г. Аминокислоты (алифатические)
- Д. Сложные эфиры

10) При взаимодействии с гидроксиламина в щелочной среде с последующим добавлением ацетата меди зелёный осадок образуют:

- А. Альдегидная группа
- Б. Фенольный гидроксил
- В. Сложноэфирная группа
- Г. Простая эфирная группа
- Д. Кето-группа

11) Подберите реактив к Лактонной группе

- А. NaOH + гидроксиламина t° + Cu_2^+
- Б. реактив Драгендорфа
- В. реактив Фелинга
- Г. Нитрит натрия

12) Составьте пары из функциональной группы и реактива:

- А. Сульфгидрильная группа
- Б. Органически связанный галоген
- В. Сульфимидная группа
 - а) кипячение со щёлочью + нитрат серебра + кислота азотная
 - б) нитропруссид натрия
 - в) сульфат меди

13) Подберите реактив к третичному амину:

- А. NaOH + гидроксилamina t° + Cu^{2+}
- Б. реактив Драгендорфа
- В. реактив Фелинга
- Г. Нитрит натрия

14) Подберите реактив на Сульфимидную группу

- А. сульфат меди
- Б. реактив Драгендорфа
- В. реактив Фелинга
- Г. Нитрит натрия

15) Подберите реактив на первичную ароматическую аминогруппу:

- А. фенол + кислота серная.
- Б. нингидрин
- В. натрия нитрит, хлористоводородная кислота + β -нафтол
- Г. хлорид железа (III)

16) Подберите реактив на двойную связь:

- А. гидроксилamina
- Б. бромная вода
- В. уксусная кислота+кислота серная конц.
- Г. реактив Фелинга

17) Составьте пары из названия реактива и формулы реактива.

- | | |
|-------------------------|-----------------------------|
| А. Реактив Бушарда | а) $K_2[HgI_4]$ |
| Б. Реактив Драгендорфа | б) $H_3PO_4 \cdot 12 MoO_3$ |
| В. Реактив Майера | в) $SiO_2 \cdot 12 WO_3$ |
| Г. Реактив Зонненштейна | г) $K[I_3]$ |
| Д. Реактив Шейблера | д) $K[BiI_4]$ |
| Е. Реактив Бертрana | е) $H_3PO_4 \cdot 12 WO_3$ |

Ответы

- 1) Г
- 2) Д
- 3) А
- 4) А, Б, Г, Д
- 5) А, Б
- 6) А-в, Б-а, В-б, Г-д, Д-г
- 7) А, Г
- 8) А, Б, В
- 9) Г
- 10) В
- 11) А
- 12) А-б, Б-в, В-а
- 13) Б
- 14) А
- 15) В
- 16) Б
- 17) А-г, Б-д, В-а, Г-б, Д-е, Е-в

Список использованной литературы:

1. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII том 1- М.: Медицина, 2015.
2. Сульфаниламидные препараты: Учебно-методическое пособие / Солодунова Г.Н. – Волгоград, 2012.
3. Фарм. Химия В 2 ч: Учебн.пособие / В.Г.Беликов – 4-е изд., перераб. и доп. 2007г.
4. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
5. Лабораторные работы по фармацевтической химии: Учебное пособие / Беликов В.Г., Вергейчик, Е.Н., Саушкина А.С. 2003г.
6. Государственная фармакопея XI вып.1- М.: Медицина, 1987.
7. Государственная фармакопея XI вып.2. М.: Медицина, 1990.